Farm Vestn 2017; 68: 265–312; UDK 615 CODEN FMVTA, SLO ISSN 2536-4316 oktober 2017, letnik 68

FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 4

OSREDNJA TEMA ZDRAVLJENJE AVTOIMUNIH BOLEZNI:
CROHNOVA BOLEZEN
ULCEROZNI KOLITIS
MULTIPLA SKLEROZA

STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE I PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA
Izdaja: SLOVENSKO FARMACEVTSKO DRUŠTVO, Dunajska 184 A, SI - 1000 Ljubljana

Pot do zdravja

Naš cilj so zdravi in srečni ljudje. Smo veledrogerija za prodajo zdravil z najširšo ponudbo izdelkov za humano in veterinarsko medicino v Sloveniji. Odlikujejo nas hitrost, varnost in zanesljivost. Svoje delo opravljamo srčno in predano. Prav zaradi tega nam zaupajo številne lekarne in bolnišnice ter druge zdravstvene in veterinarske ustanove.

Zavedamo se, da nam prihodnost ponuja nešteto izzivov. Premagamo jih lahko z nenehnim izpopolnjevanjem. S kakovostnimi storitvami in s široko izbiro zdravil ter drugih izdelkov bomo zaupanje svojih kupcev opravičevali tudi v prihodnje!

www.kemofarmacija.si

KEMOFARMACIJA

70 LET

STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE | PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA

FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 4 | oktober 2017 | letnik 68

ODGOVORNI UREDNIK:
Borut Štrukelj

GOSTUJOČI UREDNICI:
Mojca Kerec Kos
Miroslava Abazović

GLAVNA UREDNICA:
Nina Kočevar Glavač

UREDNIŠKI ODBOR:
Mitja Kos
Janja Marc
Andrijana Tivadar
Matjaž Tuš
Tomaž Vovk
Alenka Zvonar Pobirk

IZDAJATELJSKI SVET:
Cvetka Bačar Bole
Mateja Cvirn Novak
Mirjana Gašperlin
Janez Ilaš
Smilja Milošev Tuševljak
Maja Petre
Nina Pisk

NASLOV UREDNIŠTVA /
ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE:
Slovensko farmacevtsko društvo,
Dunajska 184a, 1000 Ljubljana
T.: +386 (01) 569 26 01
Transakcijski račun pri Novi LB d.d. Ljubljana:
02010-0016686585.

Brez pisnega dovoljenja uredništva Farmacevtskega vestnika so prepovedani reproduciranje, distribuiranje, javna priobčitev, predelava in kakršna koli druga uporaba avtorskega dela ali njegovih delov v kakršnem koli obsegu in postopku kot tudi tiskanje in predelava elektronske oblike.

Izhaja petkrat letno.
Letna naročnina je 70 EUR.
Za tuje naročnike 100 US$.

Tiska: COLLEGIUM GRAPHICUM
Fotografija na naslovnici: Shutterstock
Naklada: 3.500 izvodov

Farmacevtski vestnik (Pharmaceutical Journal of Slovenia) is published 5 times a year by the Slovenian Pharmaceutical Society, Subscription rate in inland 70 EUR other countries US$ 100.

Farmacevtski vestnik sofinancira
Javna agencija za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije iz sredstev državnega proračuna iz naslova razpisa za sofinanciranje domačih znanstvenih periodičnih publikacij.

UVODNIK

V pričujoči številki Farmacevtskega vestnika objavljamo prispevke na temo Crohnove bolezni, ulceroznega kolitisa in multiple skleroze. Avtoimune bolezni se običajno pojavijo že pri mlajših odraslih, zato je pomembno, da se čim hitreje diagnosticirajo in zdravijo. Žal ozdravljenje ni možno, naš cilj je, da ob zagonu bolezni čim hitreje dosežemo remisijo in jo tudi kar se da dolgo vzdržujemo. Običajno je pristop k zdravljenju teh bolezni zelo individualen. Zelo pomembno je sodelovanje bolnikov, saj to bistveno pripomore k doseganju in vzdrževanju remisije bolezni. Z novejšimi zdravili, zlasti biološkimi, lahko zelo izboljšamo kvaliteto življenja teh bolnikov.

Poleg preglednih člankov zdravljenja teh bolezni, smo vam pripravili tudi nekaj primerov iz prakse z namenom osvetlitve številnih in raznolikih težav teh bolnikov in možnih pristopov k zdravljenju. Dotaknili smo se tudi prehranskih potreb bolnikov, saj lahko pri njih pride do pomanjkanja določenih hranil zaradi bolezni same ali kot posledica zdravljenja.

Biološka zdravila so že ustaljena terapija pri širokem naboru bolezni. Nekdanji predsednik SFD, ki to področje že dolga leta aktivno spremlja, nam je predstavil smeri nadaljnjega razvoja monoklonskih protiteles, ki bodo omogočila nove možnosti zdravljenja.

V letošnjem letu smo se farmacevti javnih lekarn posvetili raziskovanju imunskega sistema. Ob Dnevu slovenskih lekarn smo izdali knjižico o imunskem sistemu ter spomladi v lekarnah izvedli raziskavo med obiskovalci lekarn o njihovih navadah pri uporabi zdravil in prehranskih dopolnil za krepitev odpornosti. Rezultati nas sicer niso presenetili, vse o izsledkih pa lahko preberete v članku.

Želimo vam prijetno branje in pisano obarvane jesenske dni.

izr. prof. dr. Mojca Kerec Kos
mag. Miroslava Abazović
prof. dr. Borut Štrukelj

VSEBINA / CONTENT

PREGLEDNI ZNANSTVENI ČLANKI – REVIEW SCIENTIFIC ARTICLES

267 Kristina Jakopovič
Zdravila za zdravljenje Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa
Medicines for the treatment of Crohn´s disease and ulcerative colitis

273 Eva Peklaj
Klinična prehrana in kronična vnetna črevesna bolezen
Clinical nutrition and inflammatory bowel disease

278 Bojan Madjar
Primer bolnice s Crohnovo boleznijo v zunanji lekarni
An example of a Crohn's disease patient in community pharmacy

283 Luka Vilč
Ulcerozni kolitis-klinični primer
Ulcerative colitis-clinical case

288 Alenka Horvat Ledinek
Novosti v zdravljenju multiple skleroze
New treatments of multiple sclerosis

292 Klavdija Stare
Obvladovanje simptomov pri multipli sklerozi
Symptoms control in multiple sclerosis

298 Gašper Marc
Monoklonska protitelesa: kako naprej?
Monoclonal antibodies: What 's next?

ORIGINALNI ZNANSTVENI ČLANKI – ORIGINAL SCIENTIFIC ARTICLES

303 Ana Banović, Nina Pisk, Nika Lisjak Rijavec, Helena Pavšar
Navade pri uporabi zdravil ter prehranskih dopolnil za krepitev odpornosti med odraslo slovensko populacijo
Ways in the use of medicines and dietary supplements to enhance resistance among adult Slovenian populations

ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE CROHNOVE BOLEZNI IN ULCEROZNEGA KOLITISA

MEDICINES FOR THE TREATMENT OF CROHN´S DISEASE AND ULCERATIVE COLITIS

AVTOR / AUTHOR:
Kristina Jakopovič, mag. farm.

Javni zavod Lekarna Ljubljana
Komenskega ulica 11, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: kristina.jakopovic@lekarna-lj.si

POVZETEK
Osnovni namen zdravljenja kronične vnetne črevesne bolezni je prekinitev akutnega zagona bolezni in nato vzdrževanje globoke remisije. Pri tem so za zdravljenje na voljo različna zdravila. V okviru standardnega zdravljenja pogosto začnemo bolezen zdraviti s 5-aminosalicilati in kortikosteroidi, če so ti neuspešni ali imajo resne neželene učinke, nadaljujemo z imunosupresivi. Pri bolnikih, ki se ne odzovejo na standardno zdravljenje uporabimo biološka zdravila.

KLJUČNE BESEDE:
Crohnova bolezen, ulcerozni kolitis, standardno zdravljenje, biološka zdravila.

ABSTRACT
The primary purpose of treating chronic inflammatory bowel disease is to break the acute start of the disease and then maintain a deep remission. Various medicines are available for treatment. In the context of standard treatment, the disease is often treated with 5-aminosalicylates and corticosteroids, but if they are unsuccessful or have serious side effects, treatment is continued with immunosuppressants. Biological medicines are used in patients who do not respond to standard treatment.

KEY WORDS:
Crohn´s disease, ulcerative colitis, standard treatment, biological drugs.

1 UVOD

Crohnovo bolezen (CB) uvrščamo skupaj z ulceroznim kolitisom (UK) med kronične vnetne črevesne bolezni (KVČB). KVČB so imunsko pogojene bolezni, katerih etiologija še vedno ni pojasnjena. Številne raziskave kažejo, da bi naj bili v razvoj in potek bolezni vpleteni genetska predispozicija, imunski sistem in črevesna mikroflora bolnika ter dejavniki okolja (1). Pri UK se vnetni proces začne v danki in se zvezno širi proksimalno v različno dolgih odsekih. Omejeno je lahko na danko, levi del debelega črevesa ali pa zajame celoten kolon. Nasprotno lahko pri CB vnetje prizadene kateri koli del prebavil, od ust do zadnjika. Najpogosteje sta vneta končni del tankega črevesa in debelo črevo. Vnetni procesi tu potekajo na preskok, kar pomeni, da vnetnemu delu črevesa sledi predel brez vnetja (2, 3). KVČB še vedno ne znamo pozdraviti. Do nedavnega je bil cilj zdravljenja vzpostavitev in vzdrževanje klinične remisije, kar pomeni odpravo simptomov bolezni. Sedaj vemo, da se patološki proces vnetja, ki uničuje prebavno cev, lahko dogaja tudi pri klinično asimptomatskih bolnikih. Zato se je cilj zdravljenja KVČB preusmeril v dosego »globoke« remisije, kar pomeni odsotnost vnetnih procesov v sluznici

prebavne cevi oziroma njeno zacelitev in na ta način klinično, laboratorijsko in endoskopsko remisijo bolezni (1).
KVČB zdravimo z zdravili, z dietno prehrano in kirurško. Vrsta zdravljenja in izbira zdravil je odvisna od aktivnosti bolezni ter od lokalizacije pri CB oziroma razširjenosti pri UK. Standardno zdravljenje vključuje 5-aminosalicilate (5-ASA), kortikosteroide in imunosupresive. Bolnike, ki se na standardno zdravljenje ne odzovejo ali pa imajo zaradi njih resne neželene učinke, zdravimo z biološkimi zdravili (4). Pri osnovni shemi zdravljenja se običajno poslužujemo stopenjskega zdravljenja (angl. *step-up*), kar pomeni, da bolnika pričnemo zdraviti z blažjimi protivnetnimi zdravili, 5-ASA, ob njihovi neučinkovitosti pa dodajamo agresivnejša zdravila, kot so kortikosteroidi, imunosupresivi in biološka zdravila (5). Možen je tudi agresivnejši pristop k zdravljenju (angl. *top-down*), ko uporabimo potencialno najučinkovitejša zdravila, kot so biološka zdravila, že na začetku zdravljenja bolnikov s predvidoma slabšo prognozo (5, 6). Kirurško zdravljenje je indicirano pri življenjsko ogrožujočih zapletih kot je toksični kolitis ali perforacija črevesja ter pri lokalnih zapletih kot so zožitve lumna črevesa, fistule in abscesi (3).
V nadaljevanju članka so podrobneje predstavljene le zdravilne učinkovine, ki so del farmakološkega zdravljenja KVČB.

2 STANDARDNO ZDRAVLJENJE KRONIČNE VNETNE ČREVESNE BOLEZNI

Temelj standardnega zdravljenja KVČB so protivnetna zdravila. Pri blažjih zagonih zadoščajo 5-ASA. Pri težjih zagonih bolezni uporabimo močnejša protivnetna zdravila, kortikosteroide, ki hitro in učinkovito umirijo vnetje v črevesu, vendar jih zaradi resnih neželenih učinkov ukinemo v najkrajšem možnem času. Kadar za vzdrževanje remisije ne zadoščajo 5-ASA in bi bolnik za umiritev vnetja prepogosto ali dolgotrajno potreboval kortikosteroide, se odločimo za imunosupresivna zdravila (5).

2.1 5-AMINOSALICILATI

So skupina zdravilnih učinkovin, ki vsebujejo 5-aminosalicilno kislino, ki verjetno zavira cikolooksigenazo in lipooksigenazo v črevesni steni in tako preprečuje tvorbo prostaglandinov, levkotrienov in drugih mediatorjev vnetja. Predstavljajo zdravilo izbora za vzpostavitev in za vzdrževanje remisije pri blagi in zmerni obliki UK in v manjši meri za vzpostavitev remisije pri CB debelega črevesa, medtem ko pri CB tankega črevesa niso učinkoviti (3, 7).
Najpogosteje uporabljamo **mesalazin**, ki po peroralni uporabi deluje lokalno na črevesno sluznico in podsluznico, na voljo pa je v obliki lokalnih preparatov (rektalna suspenzija in svečke) ter v obliki peroralnih pripravkov (granule ali tablete) (3). **Sulfasalazin** (salazosulfapiridin) deluje imunosupresivno, protivnetno in protimikrobno. Učinek je večinoma posledica delovanja aktivnih presnovkov, ki delujeta lokalno v črevesni steni in tudi sistemsko. Sulfasalazin je na voljo le v obliki gastrorezistentnih tablet, priporoča pa se predvsem bolnikom, ki imajo v sklopu KVČB vnete tudi sklepe (7, 8).
Priporočeni odmerki indukcijskega in vzdrževalnega zdravljenja ter najpogosteje opisani neželeni učinki obeh učinkovin so predstavljeni v preglednici 1.

2.2 KORTIKOSTEROIDI

Kortikosteroidi so v telesu prisotni steroidni hormoni, ki se izločajo iz skorje nadledvične žleze in nadzorujejo mnoge fiziološke procese v organizmu. Med drugim imajo velik vpliv na mehanizme vnetja. Na osnovi strukture naravnih kortikosteroidov so danes sintetizirane spojine s protivnetnim delovanjem, ki jih v terapiji KVČB uporabljamo za in-

Preglednica 1: *Režim odmerjanja in neželeni učinki 5-aminosalicilatov (3).*
Table 1: *Dosage regimen and side effects of 5-aminosalycilates (3).*

Učinkovina	Odmerek	Neželeni učinki
Sulfasalazin	Indukcija: 4 x 1-2 g p.o. Vzdrževanje: 4 x 0,5 g p.o.	Bolečine v trebuhu, glavobol, povišana telesna temeratura, omotica, mišične in sklepne bolečine, napenjanje, slabost in bruhanje, motnje v delovanju ledvic, jeter in žolčevodov, bronhospazem, pankreatitis, bolezni krvi in limfatičnega sistema.
Mesalazin	Indukcija: 4 g rektalna suspenzija + 3-4 g p.o. Vzdrževanje: 1 g svečka + 2-3 g p.o.	

dukcijo remisije pri srednje težkih in težkih oblikah CB in UK, ne pa tudi za vzdrževanje remisije (9). Ločimo lokalno in sistemsko delujoče kortikosteroide.

Iz skupine lokalnih kortikosteroidov uporabljamo **budezonid** in **hidrokortizon.** Njuno delovanje je omejeno na prebavni trakt, vpliv izven prebavil pa je minimalen. Rektalno peno z budezonidom in hidrokortizonske svečke uporabljamo za zdravljenje v primeru, ko vnetje zajema le zadnji del debelega črevesja. Peroralni budezonid obstaja v dveh oblikah: iz gastrorezistentnih tablet ali zrnc se sprošča v tankem črevesju in je indiciran za primere CB, kjer je vnetje omejeno na zadnji del tankega in začetni del debelega črevesa. Budezonid v tabletah s podaljšanim sproščanjem pa se sprošča v kolonu in je indiciran za CB debelega črevesa in UK, nima pa učinka na tanko črevo (3). Za zdravljenje potrebni odmerki in neželeni učinki budezonida v različnih farmacevtskih oblikah so predstavljeni v preglednici 2.

Metilprednizolon spada med sintetične glukokortikoide za sistemsko zdravljenje. Zmanjša število imunsko aktivnih celic v bližini vnetega žarišča, zmanjša vazodilatacijo, stabilizira lizosomske membrane, inhibira fagocitozo in zmanjšuje nastajanje prostaglandinov in sorodnih posrednikov vnetja (10). Uporabljamo ga v peroralni ali parenteralni obliki ob akutnem zagonu bolezni, v odmerkih predstavljenih v preglednici 2. Po indukciji zdravljenja kmalu preidemo na stopenjsko zniževanje odmerka. Dolgotrajnemu zdravljenju s sistemskim kortikosteroidom se namreč izogibamo zaradi številnih resnih neželenih učinkov (preglednica 2) (3).

2.3 IMUNOSUPRESIVI

Za zdravljenje KVČB so v uporabi predvsem tiopurini ter metotreksat, redkeje druga imunosupresivna zdravila kot so ciklosporin A, takrolimus, talidomid in mikofenolat mofetil. Učinkoviti so za vzdrževanje remisije KVČB, ne pa tudi za indukcijo, saj postanejo učinkoviti šele po nekaj mesecih rednega jemanja (11).

Tiopurini med katere uvrščamo **6-merkaptopurin (6-MP)** in njegovo predzdravilo **azatioprin**, se v organizmu po kompleksni poti presnovijo v aktivne metabolite, 6-tiogvaninske nukleotide (6-TGN), ki delujejo imunosupresivno. Osrednji encim v metabolizmu tiopurinov je tiopurin-S-metiltransferaza (TPMT) (3). Ugotovljeno je bilo, da je učinek tiopurinov odvisen od koncentracije 6-TGN v eritrocitih, ta pa se pri posameznikih, zdravljenih z enakimi odmerki tiopurinov, zelo razlikuje. Raziskave so pokazale,da je za tako velike razlike v največji meri odgovorna različna aktivnost TPMT, ki je večinoma genetsko pogojena. Pri bolnikih z nizko aktivnostjo encima pride do akumulacije toksičnih koncentracij 6-TGN, saj je presnovna pot deaktivacije zdravilne učinkovine manj učinkovita, in pojavijo se zelo resni neželeni učinki, kot je zaviranje delovanja kostnega mozga. Pri bolnikih z dvema mutiranima aleloma za TPMT zato priporočamo znižanje odmerka 6-MP na 6–10 % standardnega odmerka, pri heterozigotih pa na 65 %, s postopnim povečevanjem odmerka, če ni opazne toksičnosti. Takšni bolniki so torej bolj odzivni na terapijo, a hkrati v večji nevarnosti, da se kasneje pojavijo sekundarne malignosti. Nasprotno pri bolnikih z visoko aktivnostjo TPMT v večji meri prihaja do presnovne deaktivacije tiopurinov in posledično do nižje koncentracije 6-TGN. Bolniki terapijo dobro prenašajo, vendar je pri njih večje tveganje za ponovitev bolezni po standardni terapiji s 6-MP (12). Varnost in učinkovitost tiopurinov povečamo, če pred uvajanjem določimo genotip TPMT in kmalu po uvedbi določimo še koncentracije aktivnih metabolitov. V kolikor genotipa ne določimo, je potrebno zdravilo po-

Preglednica 2: Režim odmerjanja in neželeni učinki kortikosteroidov (3, 10).
Table 2: Dosage regimen and side effects of corticosteroids (3, 10).

Učinkovina	Odmerek	Neželeni učinki
Budezonid – rektalna pena	1 x 2 mg rektalno	Sistemski učinki redki, učinki omejeni na gastrointestinalni trakt: slabost, trebušne bolečine, dispepsija, napenjanje, parestezije v predelu trebuha, hemoroidi.
Budezonid – tablete s podaljšanim sproščanjem	9 mg p.o. 2-4 mesece (individualno glede na potek)	
Budezonid – trde gastrorezistentne kapsule ali gastrorezistentna zrnca	9 mg p.o., največ 4 mesece	
Metilprednizolon	40-60 mg p.o. ali 0,5-1 mg/kg i.v., ob tem kalcij in vitamin D za zaščito kosti	Osteoporoza, steroidni diabetes, insuficienca nadledvičnice, gastrointestinalne krvavitve, katarakta, hipertenzija, tanka koža.

stopno uvajati. Do stabilne koncentracije tiogvaninskih nukleotidov v celici pride po 2 do 6 mesecih od začetka terapije, kar razloži zapozneli učinek njihovega zdravljenja. Ob tem pa moramo skrbno slediti bolnike zaradi možnih resnih neželenih učinkov terapije (preglednica 3), predvsem ob uvajanju terapije s tiopurini, pa tudi kasneje ves čas zdravljenja (3).

Metotreksat zavira dihidrofolatno reduktazo in se s tem vpleta v sintezo purinskih in pirimidinskih prekurzorjev za DNA in RNA in s tem zavira aktivacijo in proliferacijo T limfocitov, njegov protivnetni učinek pa je tudi posledica zaviranja ekspresije nekaterih adhezijskih molekul in moduliranja sekrecije citokinov monocitov in makrofagov (3). Uporablja se pri bolnikih, ki zaradi neželenih učinkov ne morejo prejemati azatioprina ali 6-MP ali pa le-ta nista učinkovita pri vzdrževanju remisije bolezni. Delovati začne hitreje kot ostala imunosupresivna zdravila, in sicer v 1 – 2 mesecih (9, 11). Priporočeno odmerjanje in najpogostejši neželeni učinki so predstavljeni v preglednici 3.

3 BIOLOŠKE UČINKOVINE ZA ZDRAVLJENJE KRONIČNE VNETNE ČREVESNE BOLEZNI

Biološka zdravila so izjemno učinkovita tako za indukcijo kot tudi vzdrževanje remisije KVČB (3). Z njimi bistveno izboljšamo kakovost življenja ter zmanjšamo potrebo po kirurških posegih tudi pri bolnikih z najhujšimi oblikami bolezni. Po sedanjih smernicah zdravljenja jih uporabljamo pri tistih bolnikih, ki se niso odzvali na zdravljenje s standardnimi zdravili ter pri tistih, ki so se nezadostno odzvali na tovrstno zdravljenje oz. imajo medicinske kontraindikacije zanj. Zaradi pomembnih in včasih tudi nevarnih neželenih učinkov pa je treba zdravstveno stanje bolnikov, ki prejemajo biološka zdravila skrbno spremljati (13, 14). Za zdravljenje CB sta v Sloveniji dostopna dva zaviralca dejavnika tumorske nekroze alfa (TNF-α), infliksimab in adalimumab, za zdravljenje UK pa poleg infliksimaba in adalimumaba še golimumab (3). Med zaviralci integrinov je za zdravljenje obeh bolezni v Sloveniji registiran vedolizumab, med zaviralci interlevkinov pa ustekinumab, vendar le za zdravljenje CB. Uporabo bioloških zdravil mora predhodno odobriti posebna strokovna komisija.

3.1 ZAVIRALCI TNF-α

V aktivno vneti sluznici prebavne cevi bolnikov s CB in tudi UK so našli zvišane koncentracije TNF-α, ki ima ključno vlogo v vzdrževanju vnetja pri KVČB (15). Zaviralci TNF-α se vežejo na topni TNF-α in membransko vezani TNF-α, ki je izražen na številnih imunskih celicah. Z vezavo topnega TNF-α direktno zavirajo provnetno delovanje TNF-α na številne imunske celice, z vezavo na membransko vezani TNF-α pa povzročajo apoptozo imunskih celic, spodbujajo s komplementom in protitelesi posredovano citotoksičnost ter zavirajo izločanje citokinov po mehanizmu reverzne signalizacije (3).

Infliksimab je z genetskim inženiringom pridobljeno himerno mišje-človeško monoklonsko protitelo. Pripravljen je kot liofiliziran prašek in se aplicira intravensko z dveurno infuzijo s filtrom (16). Priporočen režim odmerjanja je predstavljen v preglednici 4. Sočasno z infliksimabom bolnik prejema tudi imunosupresivne učinkovine, če jih prenaša, saj na ta način podaljšujemo nastajanje protiteles proti infliksimabu. Pojav protiteles med zdravljenjem z biološkim zdravilom je namreč povezan z zmanjšanim učinkom zdravljenja in z večjim tveganjem za infuzijske reakcije (3, 16).

Preglednica 3: Režim odmerjanja in neželeni učinki imunosupresivov (3).
Table 3: Dosage regimen and side effects of immunosuppressants (3).

Učinkovina	Odmerek	Neželeni učinki
Azatioprin	2-2,5 mg/kg Začetni odmerek glede na genotip TPMT. Prilagajanje glede na koncentracijo aktivnih metabolitov.	Slabost, mialgija, glavobol, driska, bruhanje, bolečine v hrbtu in sklepih, levkopenija, anemija, pankreatitis, hepatotoksičnost, maligne bolezni. V primeru metotreksata teratogenost.
6-MP	1-1,5 mg/kg	
Metotreksat	25 mg s.c. 2-3 mesece, nato 15 mg s.c. 1 dan po aplikaciji bolnik prejme folno kislino 5 mg.	

Adalimumab in **golimumab** sta že popolnoma humanizirani monoklonski protitelesi z lastnostmi človeškega imunoglobulina IgG. Za razliko od infliksimaba ne vključujeta mišjih aminokislinskih zaporedij v variabilnih področjih, zato sta manj imunogena, povzročata malo alergijskih reakcij. Aplikacija obeh zdravilnih učinkovin je preprostejša in za bolnike ugodnejša, saj sta zdravili pripravljeni v obliki podkožne injekcije in si ju bolnik vbrizga sam, seveda po predhodni priučitvi (2, 16). Začetni in vzdrževalni odmerki obeh učinkovin so navedeni v preglednici 4. Vzporedno zdravljenje adalimumaba ali golimumaba z imunosupresivi ni nujno potrebno.

Uspešnost zdravljenja z zaviralci TNF-α se oceni po treh mesecih. Če se doseže remisijo bolezni ali pa vsaj zelo dober klinični odziv, se zdravljenje redno ponavlja. Bolniki, ki se zdravijo z infliksimabom, se redno kontrolirajo pri gastroenterologu vsakih 8 tednov, tisti, ki prejemajo adalimumab ali golimumab, pa vsake 3 mesece. Redno se kontrolira tudi laboratorijske parametre, nivoje zdravila v krvi ter prisotnost protiteles proti biološkemu zdravilu. Ob slabitvi odziva je mogoče skrajšati interval med posameznimi odmerki. Če je skrajšanje intervala neučinkovito, se priporoča zamenjava terapije (14, 16).

3.2 ZAVIRALCI INTERLEVKINOV

Ustekinumab je popolnoma humanizirano monoklonsko protitelo IgG1K , ki se specifično veže na p40, skupno proteinsko podenoto človeških citokinov interlevkina 12 (IL-12) in interlevkina 23 (IL-23). S tem je preprečena vezava p40 na receptorski protein IL-12Rβ1, ki se nahaja na površini imunskih celic in posledično zavrta biološka aktivnost IL-12 in IL-23 v patofiziološkem procesu imunsko pogojenih bolezni. Zdravljenje z ustekinumabom se vedno prične z enkratnim intravenskim odmerkom, in sicer se infuzijska raztopina pripravi glede na bolnikovo telesno maso. Vzdrževalni odmerki, ki sledijo, pa se aplicirajo v obliki podkožnih injekcij (preglednica 4). Če pri bolnikih ni opaziti znakov terapevtske koristi do šestnajstega tedna, je treba razmisliti o ukinitvi zdravljenja (17, 18).

3.3 ZAVIRALCI INTEGRINOV

Vedolizumab, humanizirano monoklonsko protitelo, je prva biološka učinkovina iz skupine anti-integrinskih molekul. Deluje tako, da z vezavo na integrin α4β7, ki je izražen predvsem na celicah T pomagalkah v črevesu, prepreči vstop vnetnim celicam na mesto vnetja v sluznico. Zaradi selektivnega zaviranja imunske odzivnosti v črevesu, zdravilo nima učinka na druge organe in ima zato malo neželenih učinkov glede na dosedanje izkušnje z biološkimi zdravili. Delovanje zdravila nastopi odloženo, približno 2 meseca po začetku zdravljenja. Indicirano je za zdravljenje zmerno do močno aktivnega UK in CB pri odraslih bolnikih, vendar kot biološko zdravilo drugega reda, to je za zaviralci TNF-α. Aplicira se intravensko, v odmerkih navedenih v preglednici 4. Če pri bolnikih z UK v 10. tednu in pri bolnikih s CB v 14. tednu ni opaziti znakov terapevtske koristi, je treba skrbno presoditi o nadaljevanju zdravljenja (3, 19, 20).

Preglednica 4: Režim odmerjanja in neželeni učinki bioloških učinkovin (3, 14).
Table 4: Dosage regimen and side effects of biological agents (3, 14).

Učinkovina	Odmerek	Neželeni učinki
Infliksimab	5 mg/kg i.v. Indukcija: Dan 0, 2. teden, 6. teden Vzdrževanje: vsakih 8 tednov	Preobčutljivostne reakcije, povišana telesna temperatura, mrzlica, urtikarija, bolečina v sklepih, tiščanje v prsih, hipo-/hipertenzija, dispneja, mialgije, artralgije, srčno popuščanje, bakterijske, virusne in glivične okužbe, tuberkuloza, reaktivacija virusa hepatitisa B, tveganje za rakave bolezni.
Adalimumab	Indukcija: Dan 0 160 mg, 2. teden 80 mg, 4. teden 40 mg s.c. Vzdrževanje: 40 mg s.c. vsaka dva tedna	
Golimumab	Dan 0 200 mg, 2. teden 100 mg, nato 100 mg s.c. vsakih 28 dni pri telesni teži > 80 kg oz. 50 mg vsakih 28 dni pri telesni teži < 80 kg	
Ustekinumab	Indukcija: 6 mg/kg i.v. Vzdrževanje: 90 mg s.c. na 8 ali 12 tednov	
Vedolizumab	300 mg i.v. dan 0, 2. teden, 6. teden, nato vsakih 8 tednov*	

** Pri slabem učinku se lahko pri CB aplicira dodatno infuzijo zdravila 10. teden*

4 ZAKLJUČEK

Za zdravljenje CB in UK imamo na voljo različna zdravila. Njihova izbira je odvisna predvsem od tipa bolezni, teže vnetnega dogajanja, lokalizacije in razširjenosti bolezni, odziva bolezni na zdravljenje, morebitne dodatne prizadetosti drugih organov, zapletov bolezni in ne nazadnje neželenih učinkov zdravil. Zdravljenje običajno poteka stopenjsko, saj manj agresivno neučinkovito zdravilo zamenjamo za bolj agresivno protivnetno zdravilo. Po postavitvi diagnoze tako običajno pričnemo zdraviti s 5-ASA, kortikosteroidi in/ali imunosupresivi. V primeru, ko standardno zdravljenje ni učinkovito, se odločimo za uporabo bioloških zdravil. Ne glede na izbiro zdravila pa je vselej cilj zdravljenja KVČB doseči globoko remisijo bolezni in jo nato vzdrževati.

5 LITERATURA

1. *Pernat Drobež C. Klinične značilnosti UK in CB. Gastroenterolog 2014; 1: 17-22.*
2. *Bratkovič T. Biološke učinkovine pri zdravljenju CB in UK. Farm Vestn 2008; 59: 47-53.*
3. *Drobne D, Drnovšek J. Sodobno zdravljenje KVČB. Gastroenterolog 2017; 2: 94-105.*
4. *Pernat C. Novosti v zdravljenju KVČB s standardnimi zdravili. Zbornik prispevkov: 2. slovenski simpozij o KVČB 2012; 10-12.*
5. *Pernat Drobež C. Kako uspešna so biološka zdravila, Naravni potek CB. Zbornik prispevkov: 5. slovenski simpozij o KVČB 2015; 19-21.*
6. *Brecelj J. KVČB pri otrocih. Gastroenterolog 2014; 1: 23-28.*
7. *Urlep D. Zdravljenje KVČB z aminosalicilati. Zbornik prispevkov: 1. slovenski simpozij o KVČB 2011; 23-24.*
8. *Burakoff R, Kavagozian R. The role of mesalamine in the treatment of ulcerative colitis. Therapeutics and clinical Risk Management 2007; 3: 893-903.*
9. *https://issuu.com/drustvokvcb/docs/brosura_otroci. Dostop: 20.07.2017.*
10. *https://mediately.co/si/drugs/?q=metilprednizolon. Dostop: 07.2017.*
11. *Ocepek A. Kako uspešni in varni so imunosupresivi pri zdravljenju KVČB. Zbornik prispevkov: 5. slovenski simpozij o KVČB 2015; 7-9.*
12. *Lorbek G. Ugotavljanje vpliva S-adenozilmetionina na aktivnost TPMT v eritrocitih zdravih preiskovancev. Diplomsko delo 2010; 1-11.*
13. *Ferkolj I. CB in UK – diagnostika, ambulantno zdravljenje z biološkimi zdravili, nevarnosti in neželeni učinki, napotitve k specialistu. Gastroenterolog 2013; 1: 45-49.*
14. *Ferkolj I. Spremljanje bolnikov s KVČB na medikamentoznem zdravljenju in zdravljenju z biološkimi učinkovinami; kdaj je potrebna hospitalizacija in kdaj kirurško zdravljenje. Gastroenterolog 2016; 1: 54-57.*
15. *Urlep-Žužej D, Mičetić-Turk D, Dolinšek J. Biološka zdravila v zdravljenju otrok in mladostnikov s KVČB. Gastroenterolog 2010; 1: 47-53.*
16. *Ferkolj I. Priporočila za zdravljenje bolnikov s KVČB z biološkimi zdravili. Gastroenterolog 2008; 1: 5-7.*
17. *Ferkolj I. Nov koncept zdravljenja KVČB s selektivnim zaviranjem IL-12/23. Zbornik prispevkov: 6. slovenski simpozij o KVČB 2016; 19-20.*
18. *https://mediately.co/si/drugs/?q=ustekinumab. Dostop: 07.2017.*
19. *https://mediately.co/si/drugs/?q=vedolizumab. Dostop: 07.2017.*
20. *Drobne D. Novi pristopi k zdraljenju KVČB z biološkimi zdravili: anti-integrinske molekule. Zbornik prispevkov: 6. slovenski simpozij o KVČB 2016; 21-22.*

KLINIČNA PREHRANA IN KRONIČNA VNETNA ČREVESNA BOLEZEN

CLINICAL NUTRITION AND INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

AVTOR / AUTHOR:
Asis. Eva Pekaj uni.dipl.ing.živ.tehnol., klinični dietetik

Enota za klinično prehrano, Onkološki inštitut Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: epeklaj@onko-i.si

POVZETEK

Pri kronični vnetni črevesni bolezni pride do vnetja prebavnega trakta. S tem povezani simptomi povzročijo zmanjšan vnos hrane in povečanje izgub, kar posledično pomeni, da se poslabša bolnikov prehranski status. Podhranjenost je nekoliko izrazitejša pri bolnikih s Crohnovo boleznijo kot pri tistih z ulceroznim kolitisom. Sama podhranjenost je neodvisen dejavnik tveganja za razvoj tromboembolizma, za neelektivne kirurške posege, daljšo hospitalizacijo in povečano smrtnost. Zaradi teh razlogov moramo spremljati bolnikov prehranski status in ustrezno ukrepati, ko gre za prehransko ogroženost. Prehransko ogrožen bolnik potrebuje ustrezno prehransko svetovanje in prehranski načrt, ki je prilagojen njegovemu prehranskemu in presnovnemu stanju. Prehranski načrt obsega prilagoditev običajne hrane, če je treba, pa se uvedejo tudi oralni prehranski dodatki, enteralna ali parenteralna prehrana. Pri bolnikih z KVČB se zaradi napredovanja bolezni same ali zapletov ob zdravljenju, lahko razvije tudi odpoved prebavil tipa 2 ali tipa 3. Ti bolniki potrebujejo zdravljenje odpovedi prebavil s parenteralno prehrano na domu. Ključno pa je, da prehransko in presnovno stanje redno spremljamo in bolnika obravnavamo multidisciplinarno. Z ustrezno prehransko podporo namreč izboljšamo uspešnost zdravljenja in kakovost življenja bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo.

KLJUČNE BESEDE:
prehrana, kronična vnetna črevesna bolezen, podhranjenost

ABSTRACT

In inflammatory bowel disease gastrointestinal inflammation develops and disease associated symptoms lead to reduced food intake and increased losses, resulting in a worsening of nutritional status of the patient. Malnutrition is slightly more prevalent in patients with Crohn's disease than those with ulcerative colitis. Malnutrition is an independent risk factor for the development of thromboembolism, non-elective surgical procedures, extended hospitalization and increased mortality. For this reason, we need to monitor the patient's nutritional status and take appropriate action in case of malnutrition

1 PODHRANJENOST PRI BOLNIKIH S KRONIČNO VNETNO ČREVESNO BOLEZNIJO

Pri kronični vnetni črevesni bolezni (KVČB) se podhranjenost pojavi tako pri bolnikih s Crohnovo boleznijo kot pri bolnikih z ulceroznim kolitisom (1). 75 % hospitaliziranih bolnikov s Crohnovo boleznijo je med aktivno fazo bolezni izgubilo telesno maso in pri 50 % je bilo ugotovljeno negativno dušikovo ravnovesje. V Sloveniji pa je bilo 36,6%

risk. Patients at risk of malnutrition need proper nutritional counselling and nutrition plan that is adapted to the nutritional and metabolic needs. The nutrition plan involves the adaptation of conventional food, and if necessary, oral nutritional supplements, enteral nutrition or parenteral nutrition. Patients with inflammatory bowel disease can develop type 2 or type 3 intestinal failure due to progression of the disease itself or complications during treatment. Those patients need home parenteral nutrition. However, it is crucial that the nutritional and metabolic status are regularly evaluated with multidisciplinary aproach. With the proper nutritional support we can improve the effectiveness of treatment and the quality of life of patients with inflammatory bowel disease.

KEY WORDS:
nutrition, inflamatory bowel disease, malnutrition

ne-hospitaliziranih bolnikov s Crohnovo boleznijo in 34,3% nehospitaliziranih bolnikov z ulceroznim kolitisom prehransko ogroženih. 41,4 % nehospitaliziranih bolnikov s KVČB v aktivni fazi je v zadnjem letu izgubilo na telesni masi, v povprečju so izgubili 10,0 ± 4,7 % telesne mase (2). Prav tako se ob tem pojavi hipoalbuminemija, pomanjkanje proteinov, vitaminov, mineralov in elementov v sledovih (3). Za bolnike s Crohnovo boleznijo je pogosto značilna tudi zmanjšana mišična masa in četudi so v remisiji, se te pomanjkljivosti težko izboljšajo. Prehranski status bolnikov z ulceroznim kolitisom je pogosto relativno dober, vendar pa se ob ponovitvi bolezni po izboljšanju hitro razvije velik prehranski primanjkljaj. Otroci s KVČB pogosto zaostanejo v rasti in puberteti (4). Zaostalost v rasti so opazili pri 15 do 40 % otrok s KVČB (5).

Etiologija podhranjenosti in prehranskega primanjkljaja pri bolnikih s KVČB je multifaktorialna. Razlogi za razvoj podhranjenosti so zmanjšan peroralni vnos hranil, povečana potreba po hranilih, povečane izgube iz prebavil ter občasno interakcije med hranili in zdravili (1). Kako huda podhranjenost se bo razvila pri bolniku s KVČB, pa je odvisno od aktivnosti, trajanja in obsega bolezni in še zlasti od velikosti vnetnega odziva, ki sproži katabolizem in je anoreksigen (4). Torej govorimo o kronični vnetni podhranjenosti (kaheksija), pri čemer gre za kompleksen presnovni sindrom, ki se pridruži kronični bolezni, ob katerem bolnik izgubi mišično, lahko pa tudi maščobno maso (6).

Podhranjeni bolniki s KVČB so pogosto sprejeti v bolnišnico prek urgentne službe (7) ter večkrat zaradi okužbe (8). Pri hospitaliziranih bolnikih je podhranjenost neodvisen dejavnik tveganja razvoj tromboembolizma (9) in za neelektivne kirurške posege (10), daljšo hospitalizacijo (11,12) in povečano smrtnost (12).

Pri bolnikih z KVČB se zaradi napredovanja bolezni same ali zapletov ob zdravljenju, lahko razvije tudi odpoved prebavil tipa 2 (prehodna) ali tipa 3 (trajna) (13). Ti bolniki pred-

Tabela 1: Prehranski primanjkljaji bolnikov s KVČB (4)

Prehranski primanjkljaji	Delež bolnikov s Crohnovo boleznijo	Delež bolnikov z ulceroznim kolitisom
Podhranjenost	65 – 75 %	18 – 62 %
Hipoalbuminemija	25 – 80 %	25 – 50 %
Anemija	60 – 80 %	66 %
Izguba proteinov v črevesju	75 %	/
Primanjkljaj železa	25 – 50 %	81 %
Primanjkljaj vitamina B12	48 %	5 %
Primanjkljaj vitamina D	75 %	35 %
Primanjkljaj vitamina A	11 – 50 %	26 – 39 %
Primanjkljaj folne kisline	54 – 67 %	35 %
Primanjkljaj kalcija	13 %	10 %
Primanjkljaj cinka	40 – 50 %	/

stavljajo velik delež pacientov, ki potrebujejo nadomestno terapijo odpovedi prebavil s parenteralno prehrano na domu. V Sloveniji je v sistem parenteralne prehrane na domu trenutno vključenih 5 bolnikov s KVČB (Enota za klinično prehrano, Onkološki Inštitut Ljubljana).

2 OCENA PREHRANSKEGA STANJA

Pri bolnikih s KVČB je tveganje za razvoj podhranjenosti (14) povečano, zato moramo pri njih narediti prehransko presejanje in ga redno ponavljati (15). Prehransko presejanje je preprost in hiter postopek, s katerim izberemo posameznike, ki so podhranjeni ali prehransko ogroženi. Kot najboljše orodje za hospitalizirane bolnike se je izkazal NRS 2002 (16), pri nehospitaliziranih bolnikih pa orodje MUST (17). V bolnišnicah izvajamo presejanje enkrat na teden, ambulantno pa na 1 do 3 mesece.

Pri bolnikih, ki so prehransko ogroženi izvedemo prehransko obravnavo. Ta v prvi vrsti obsega prehranski pregled in oceno prehranskega stanja na osnovi česar postavimo prehransko in presnovno diagnozo. V prehranski pregled sodijo ocena prehranskega stanja (prehranska in presnovna diagnoza) in naslednji diagnostični procesi: ocena energijskega in hranilnega ravnotežja, telesni pregled bolnika, meritev sestave telesa, ocena telesne zmogljivosti, funkcijski in laboratorijski testi. Po prehranskem pregledu naredimo individualiziran prehranski načrt, v katerem opredelimo cilje prehranske podpore in prehranske ukrepe (prehranski dodatki, izbrana hrana, enteralna prehrana, dopolnilna parenteralna prehrana, ipd.) ter aktivnosti (prehransko svetovanje, učenje umetne prehrane), s katerimi bomo reševali prehranske probleme in zagotavljali bolnikove prehranske potrebe. Prehransko podporo tudi spremljamo in bolniku pomagamo vzpostaviti prehransko strategijo, ki ustreza bolnikovemu prehranskemu in presnovnemu stanje (18).

3 POTREBE PO ENERGIJI IN HRANILIH

Pri bolniku s KVČB so potrebe po energiji 30 do 35 kcal/kg telesne mase na dan (3). Pri bolnikih s KVČB se ob zagonu bolezni pogosto zmanjša pusta telesna masa in poveča delež ter zaloge maščobne mase. To se lahko zgodi zaradi kronično slabega vnosa hranil, zvišanega obrata proteinov, izgube hranil v črevesju ob aktivni fazi bolezni in zaradi specifičnega zdravljenja bolezni. Vsi ti dejavniki tudi pospešijo razvoj kahektičnih presnovnih sprememb. Prav tako kortikosteroidi pri otrocih (19) in odraslih (20) s Crohnovo boleznijo povečujejo neto izgubo proteinov. Nasprotno pa pri odraslih in otrocih uporaba elementarne ali polimerne formule enteralne prehrane pri zdravljenju Crohnove bolezni ali kot dopolnilna prehranska podpora pripomore k zmanjšanju proteolize in pridobivanju puste telesne mase. (21,22). Pri ponovitvi bolezni po izboljšanju pa se zaradi izgube proteinov poveča potreba po njih, saj vnetje inducira katabolni odziv z endogeno proteolizo in zato pride do negativnega dušikovega ravnovesja. Če želimo doseči pozitivno dušikovo ravnovesje, mora biti vnos proteinov pri bolniku s KVČB 1,2 do 1,5 g/kg telesne mase na dan. Pri septičnih in hudo podhranjenih bolnikih pa celo 2 g/kg telesne mase na dan (3). V obdobju remisije pa so potrebe po proteinih za odrasle 1 g/kg telesne mase na dan (15).

4 PREHRANSKA PODPORA

Prehransko ogroženi bolniki morajo imeti ustrezno prehransko podporo. Dieta, ki bi dosegla remisijo KVČB, ne obstaja (15). Svetuje se, da se izvede prehranska obravnava in se prehrana glede na potrebe prilagodi posamezniku. (23). Bolnikom se običajno svetuje lažje prebavljiva hrana, saj tako lahko omilimo simptome same bolezni. Svetuje se uživanje manj mastne in manj začinjene hrane z nižjo vsebnostjo netopnih prehranskih vlaknin, s poudarkom na zadostnem vnosu proteinov. V obdobju remisije pa posameznik lahko uživa uravnoteženo prehrano, ki jo prilagodi glede na toleranco za posamezna živila in presnovno stanje (24).

Raziskave nakazujejo da pri ponovitvi bolezni po izboljšanju običajno ni dovolj samo prehransko svetovanje (25). Potrebna je celostna prehranska obravnava, v številnih primerih je priporočeno da bolniki z KVČB redno uživajo oralne prehranske dodatke. Bolniki to navodilo slabo upoštevajo, dodaten razlog za slabo sodelovanje bolnikov je tudi, da bolnikom uživanje oralnih prehranskih dodatkov ne predstavimo kot del terapevtskega procesa. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, ki so proteinsko-energetsko podhranjeni, dnevni vnos 500 kcal polimernega oralnega pre-

hranskega dodatka izboljša njihov prehranski status (26). Tudi bolniki z ulceroznim kolitisom, ki imajo zmanjšan peroralni vnos, morajo uživati oralne prehranske dodatke (3). Zato bi moral biti pri bolnikih s KVČB obisk dietetika del multidisciplinarnega pristopa k bolniku (15).

Na splošno obstajata dve indikaciji za enteralno prehrano, njun glavni namen pa je ohranjanje ali izboljšanje prehranskega statusa, in sicer ne glede na osnovno bolezen ali klinično okolje. Enteralno prehrano uvedemo, ko predvidevamo, da bo peroralni vnos hrane nezadosten za več kot 7 dni ali ko je bolnik že podhranjen (27). Enteralna prehrana pa je vedno boljša izbira kot parenteralna zaradi njenih trofičnih učinkov na črevesno sluznico. Pomaga ohranjati delovanje črevesne sluznice in preprečuje translokacijo bakterij ter pozitivno vpliva na produkcijo sluzničnih citokinov in zmanjšuje vnetje. Enteralna prehrana je učinkovita pri zdravljenju Crohnove bolezni v akutni fazi. Pri otrocih se bojimo neželenih učinkov kortikosteroidov na rast, zato je enteralna prehrana vedno prva linija terapije. Pri odraslih je zdravljenje s kortikosteroidi učinkovitejše, zato je pri njih enteralno hranjenje kot edino zdravljenje predpisano le, ko zdravljenje s kortikosteroidi ni mogoče (28). Kombinirano zdravljenje (enteralno hranjenje in konvencionalna farmakoterapija) je indicirano pri podhranjenih bolnikih in pri tistih z vnetno stenozo črevesa. Če pri bolniku z ulceroznim kolitisom ugotovimo podhranjenost ali neustrezen vnos hranil, moramo uvesti prehransko podporo (3). V nekaterih primerih se je pri bolnikih s Crohnovo boleznijo izkazalo, da lahko enteralno hranjenje podaljša obdobje remisije tudi pri odraslih (26).

Pri bolnikih, ki so v aktivni fazi KVČB in se prehranjujejo z oralnimi prehranskimi dodatki ali enteralno hrano, se svetuje uporaba standardne formule. Uporaba formul, ki so obogatene z omega 3 maščobnimi kislinami ali glutaminom nima dokazane prednosti pred uporabo standardnih enteralnih formul. V raziskavah ni bilo statistično pomembnih razlik v vplivu na prehranski status bolnikov in na bolezen samo. Dodatek omega 3 maščobnih kislin k prehrani ne inducira ali podaljša obdobja remisije pri bolnikih s KVČB in zato se jih ne more svetovati (15). Ker pa imajo nekateri bolniki že prisotne kahektične presnovne spremembe, je glede na priporočila za njih lahko priporočeno tudi uživanje formul z eikozapentanojsko kislino (EPA) (29).

Probiotična terapija z *Escherichia coli Nissle* ali mešanico probiotikov VSL#3 se lahko svetuje za vzdrževanje remisije pri blagem ulceroznem kolitisu. Pri Crohnovi bolezni pa probiotiki ne bodo podaljšali obdobja remisije in so odsvetovani pri aktivni fazi bolezni. Bolniki z ulceroznim kolitisom pri katerih so odstranili debelo črevo in imajo zbiralnik, se lahko vnetje zbiralnika zdravi s probiotikom VSL#3, če zdravljenje s protimikrobnimi zdravilnimi učinkovinami ni mogoče. Prav tako pa lahko z uporabo probiotikov, zmanjšamo tveganje za vnetje zbiralnika (15).

Z določenimi hranili lahko spremenimo tudi sestavo črevesnega mikrobioma ter posledično vplivamo na vnetje v črevesju. V študijah so proučevali probiotike, prebiotike in prehranske vlaknine ter njihovo profilaktično ter terapevtsko uporabo proti vnetju črevesja. Prehranska intervencija s konjugirano linolensko kislino, oljem iz semena granatnega jabolka, eleosterično kislino in abscisinsko kislino je pokazala protivnetno delovanje z neposredno modulacijo imunskega odziva gostitelja (30). Vendar glede na smernice Evropskega združenja za klinično prehrano uporaba omenjenih hranil v terapevtske namene pri bolnikih s KVČB še ni indicirana (15).

Koncept popolne parenteralne prehrane, kadar pri bolniku ni prisotna popolna odpoved prebavil, in s tem počitek črevesja je bil ovržen, saj ni bilo vidnih nobenih ugodnih učinkov (31). Popolna parenteralna prehrana je indicirana, če želimo popraviti hudo podhranjenost in ko ne moremo zagotoviti zadostnega vnosa enteralno (32).

5 SKLEP

Pri bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo je povečano tveganje za razvoj podhranjenosti in kaheksije, zato moramo poskrbeti za ustrezno prehransko intervencijo. Prehransko spremljanje in ustrezni terapevtski ukrepi predstavljajo del multidisciplinarnega pristopa pri zdravljenju KVČB. Na ta način preprečimo slabšanje prehranskega stanja in izboljšamo izid zdravljenja in kakovost življenja bolnikov.

6 LITERATURA:

1. *Goh J, O'Morain CA. Review article: nutrition and adult inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17(3): 307-20.*
2. *Peklaj E, Baraga D. Ugotavljanje prehranske ogroženosti pri nehospitaliziranih bolnikih s KVČB. Od novosti pri zdravljenju do prehrane in operativnih posegov pri kronični vnetni črevesni bolezni : zbornik prispevkov 2015; 26-29.*

3. Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: gastroenterology. Clin Nutr 2006;25: 260-274.
4. Han PD, Burke A, Baldassano RN et al. Nutrition and inflammatory bowel disease. Gastroentrol Clin North Am 1999; 28: 423-443.
5. Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, et.al. Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2008;14:839-49.
6. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. Clinical Nutrition 2017;36: 1-16.
7. Gajendran M, Umapathy C, Loganathan P, et al. Analysis of hospital-based emergency department visits for inflammatory bowel disease in the USA. Dig Dis Sci 2016; 61: 389-99.
8. Ananthakrishnan AN, McGinley EL. Infection-related hospitalizations are associated with increased mortality in patients with inflammatory bowel diseases. J Crohns Colitis 2013;7: 107-12.
9. Wallaert JB, De Martino RR, Marsicovetere PS, et al. Venous thromboembolism after surgery for inflammatory bowel disease: are there modifiable risk factors? Data from ACS NSQIP. Dis Colon Rectum 2012; 55: 1138-44.
10. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG, et.al. A novel risk score to stratify severity of Crohn's disease hospitalizations. Am J Gastroenterol 2010;105:1799-807.
11. Vasseur F, Gower-Rousseau C, Vernier-Massouille G, et al. Nutritional Status and Growth in Pediatric Crohn's Disease: A Population-Based Study. The American journal of gastroenterology 2010;105:1893-90.
12. Hill RJ, Davies PS. You look all right to me: compromised nutritional status in paediatric patients with ulcerative colitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013;56: 385-9.
13. Pironi L, Arends J, Baxter J et al. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. Clinical Nutrition 2015; 34: 171–180.
14. Nguyen GC, Munsell M, Harris ML. Nationwide prevalence and prognostic significance of clinically diagnosable protein-calorie malnutrition in hospitalized inflammatory bowel disease patients. Inflamm Bowel Dis 2008;14:1105-11.
15. Forbes A , Escher J, Hébuterne X et al. ESPEN Guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. Clinical Nutrition. 2017;36: 321-347.
16. Kondrup J, Allison SP, Elia M et al. ESPEN Guidelines for nutritional screening 2002. Clinical Nutrition 2003; 22(4): 415-421.
17. Sandhu A, Mosli M, Yan B, Wu T, Gregor J, Chande N, et al. Self-Screening for Malnutrition Risk in Outpatient Inflammatory Bowel Disease Patients Using the Malnutrition Universal Screening Tool (MUST). JPEN. J Parenter Enteral Nutr 2016;40(4): 507-10.
18. Barendregt K et al. Diagnosis of malnutrition - Screening and Assessment. In: Sobotka L, editor. Basics in Clinical Nutrition. 3rd edition. Prag: Galen 2004; 11-18.
19. Steiner SJ, Noe JD, Denne SC. Corticosteroids increase protein breakdown and loss in newly diagnosed pediatric Crohn disease. Pediatric research 2011;70: 484-8.
20. O'Keefe SJ, Ogden J, Rund J, Potter P. Steroids and bowel rest versus elemental diet in the treatment of patients with Crohn's disease: the effects on protein metabolism and immune function. JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition 1989;13: 455-60.
21. Hannon TS, Dimeglio LA, Pfefferkorn MD, Denne SC. Acute effects of enteral nutrition on protein turnover in adolescents with Crohn disease. Ped Res 2007;61: 356-60.
22. Royall D, Jeejeebhoy KN, Baker JP, Allard JP, et al. Comparison of amino acid v peptide based enteral diets in active Crohn's disease: clinical and nutritional outcome. Gut 1994;35: 783-787.
23. Shah N, Parian A, Mullin G, et al. Oral Diets and Nutrition Support for Inflammatory Bowel Disease: What Is the Evidence?, Nutr Clin Pract. 2015 30: 462-473.
24. Knight-Sepulveda K, Kais S, Santaolalla R, et al. Diet and Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology & Hepatology 2015; 11(8): 511-520.
25. Aiges H, Markowitz J, Rosa J in sod. Home nocturnal supplemental nasogastric feedings in growth-retarded adolescents with Crohn's disease. Gastroenterology 1989;97: 905-910.
26. Harries AD, Jones LA, Danis V, et al. Controlled trial of supplemented oral nutrition in Crohn's disease. Lancet 1983;1:887-890.
27. Locks H, Dejong C, Hannargvist F et al. ESPEN guidelines on Enteral Nutrition. Clin Nutr. 2006; 25: 260-74.
28. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for inducing remission of Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2001; CD000542.
29. Arends J, Bachman P, Baracos V et al, ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clinical Nutrition 2017; 36: 11-48.
30. Viladomiu M, Hontecillas H, Yuan L, et al. Nutritional protective mechanisms against gut inflammation Journal of Nutritional Biochemistry. 2013; 929-939.
31. Ostro MJ, Greenberg G, Jeejeebhoy KN. Total parenteral nutrition and comlete bowal rest in the management of Crohn's disease. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1985;9:280-287.
32. Van Gossum A, Cabre E, Hébuterne X in sod. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Gastroenterology. Clinical Nutrition 2009; 28(4): 415-421.

PRIMER BOLNICE S CROHNOVO BOLEZNIJO V ZUNANJI LEKARNI

AN EXAMPLE OF A CROHN'S DISEASE PATIENT IN COMMUNITY PHARMACY

AVTOR / AUTHOR:
Bojan Madjar, mag. farm., spec.

Javni zavod Pomurske lekarne Murska Sobota

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: bojan.madjar@pomurske-lekarne.si

1 UVOD

Crohnova bolezen spada v skupino kroničnih vnetnih črevesnih bolezni (KVČB). Gre za imunsko pogojene bolezni, ki se pojavljajo pri bolnikih z genetsko nagnjenostjo, ko so izpostavljeni vplivom določenih, a trenutno še ne v celoti poznanih, okoljskih dejavnikov. Crohnova bolezen prizadene tanko in debelo črevo, redkeje druge dele telesa, kožo, sklepe ali oči. V večini primerov se pojavlja v končnem delu tankega in v debelem črevesju, lahko pa prizadene katerikoli del celotnega prebavnega trakta od ust do zadnjika. Obolelemu delu črevesa običajno sledi predel, ki je popolnoma zdrav, prizadeti deli obolelega črevesa se tako menjujejo z normalnimi deli. Crohnova bolezen je sicer neozdravljiva, a ob ustreznem zdravljenju akutnih zagonov lahko dosežemo obdobja daljših remisij, v katerih so bolniki asimptomatski. Terapevtski posegi vključujejo prenehanje kajenja, dietetične intervencije ter različna zdravila, ki se jih uporablja same ali pa v kombinaciji, glede na lokacijo in stopnjo bolezni. Simptomi pri Crohnovi bolezni so lahko različni in pogosto vključujejo bolečine v trebuhu, izgubo teže in drisko, ki lahko traja več kot štiri tedne (1). Incidenca Crohnove bolezni v Evropi se giblje med 1 do 10 obolelih na 100.000 prebivalcev letno, prevalenca pa znaša 8 do 214 obolelih na 100.000 prebivalcev letno. Prvi vrh pojavnost je med 15. in 30. letom starost, drugi med 60. in 80. letom (2).

Osnovni namen zdravljenja KVČB je prekinitev akutnega zagona bolezni in nato vzdrževanje remisije. Standardno zdravljenje KVČB vključuje aminosalicilate, kortikosteroide, imunosupresorje in protimikrobne zdravilne učinkovine. Aminosalicilati (mesalazin, sulfasalazin) se pogosto uporabljajo za indukcijo in vzdrževanje remisije pri zdravljenju ulceroznega kolitisa, pri Crohnovi bolezni so, predvsem pri vzdrževanju remisije, manj učinkoviti. Aktivno obliko Crohnove bolezni debelega črevesa lahko zdravimo s sistemskimi kortikosteroidi (metilprednizolon). Budezonid, ki je sicer prva izbira pri zdravljenju blage do zmerne aktivne oblike Crohnove bolezni locirane na koncu tankega in začetku debelega črevesa, na zdravljenje Crohnove bolezni debelega črevesa nima vpliva. Imunosupresive (azatioprin, 6-merkaptopurin, metotreksat) uporabljamo za različne namene (za zdravljenje od kortikosteroidov odvisne/neodzivne KVČB, za zdravljenje fistul pri Crohnovi bolezni, za preprečevanje ponovitve vnetnega dogajanja po operaciji Crohnove bolezni). Pri zdravljenju fistulizirajoče Crohnove bolezni lahko uporabljamo protimikrobne zdravilne učinkovine (metronidazol, ciprofloksacin).

Pri bolnikih, ki se niso odzvali na standardno zdravljenje ali pa imajo zaradi njih resne neželene učinke lahko uporabimo tarčna (biološka) zdravila, ki slonijo na zaviranju sproščanja in delovanja vnetnih citokinov ali na pospeševanju delovanja protivnetnih citokinov. Med temi se uporabljajo predvsem zaviralci tumorje-nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF-α). Infliksimab je himerno, človeško-mišje protitelo, adalimumab pa je že popolnoma humanizirano monoklonsko protitelo (3). Za zdravljenje Crohnove bolezni imamo na razpolago še vedolizumab (humanizirano monoklonsko protitelo iz skupine anti-integrinskih molekul, ki se specifično veže na integrin α4β7) in ustekinumab (monoklonsko protitelo IgG1κ proti interlevkinu 12/23) (4).

2 PRIKAZ PRIMERA

Bolnici, letnik 1977, so se po porodu leta 2005 začele pojavljati prebavne težave, najprej driska in slabost, kasneje so se pridružili napenjanje, bolečine in krči v trebuhu, izgubljala pa je tudi težo. Ob hujših zagonih bolezni je tekoče blato odvajala tudi 25 do 30-krat. Po postavitvi diagnoze (Crohnova bolezen debelega črevesa) leta 2006 se je zdravila z različnimi zdravili (metilprednizolon, metronidazol, mesalazin, azatioprin). Zdravljenje z opisanimi zdravili je bilo deloma uspešno, prisotne so ostale bolečine in driska, sicer v manjši meri. Bolnica se je z metilprednizolonom zdravila približno devet mesecev. V tem času je opisovala simptome (nespečnost, nervoza, razbijanje srca), ki so precej vplivali na kvaliteto življenja.

Od aprila leta 2013 se je, zaradi neuspešnosti standardne terapije ter odvisnosti Crohnove bolezni od kortikosteroidov, začela zdraviti z adalimumabom. Zdravilo je odmerjala na 2 tedna. Učinek zdravil z anti TNF-α protitelesi se običajno oceni po 3 mesecih (5), pri bolnici se je v polnosti izrazil šele po pol leta, ko so izginili skorajda vsi simptomi, vključno z drisko, prisotne so bile edino bolečine v trebuhu. Po mnenju lečeče zdravnice in bolnice je na zdravilo odlično odreagirala, dosegli so klinično in endoskopsko remisijo bolezni. Za blaženje krčev je uporabljala trospij, ob bolečinah pa metamizol. Uporabljala je tudi klasične nesteroidne antirevmatike (NSAR) (naproksen, ibuprofen), a so ji povzročali bolečine v trebuhu, zato se jim izogiba.

Bolnica je zdravilo adalimumab sicer dobro prenašala, lokalnih reakcij na mestu injiciranja ni opažala. Po vsakokratnem odmerku se je pojavila slabost z bruhanjem in slabim počutjem. Po enem do dveh dneh so težave vedno izzvenele. Glede na uspešnost terapije sta se z zdravnico dogovorili, da z zdravljenjem kljub tem težavam nadaljuje. Tudi v lekarni je ob izdajanju zdravila izražala zaupanje v zdravilo in zadovoljstvo glede učinkovitosti zdravljenja.

Bolnica je že na začetku pojava zdravstvenih težav in postavitvi suma Crohnove bolezni iz svojega jedilnika popolnoma izključila mleko, ki ji je povzročalo precej težav. Od mlečnih izdelkov zaužije kvečjemu sir ter jogurt brez laktoze. Bolnica sicer že od postavitve diagnoze skrbno pazi na prehrano, izogiba se svežemu sadju in zelenjavi, ki ji povzroča precej težav. Med sadjem posebej izpostavlja banane in jabolka, ki jih ne more zaužiti, niti kuhana. Jagode pa denimo uživa brez težav. Občasno zaužije manjše količine mehke zelene solate ali paradižnik. Ne uživa niti alkohola.

V skladu s prehranskimi priporočili glede KVČB tudi sama opaža, da ji sladkor, sladice in sladke gazirane pijače povzročajo obilico težav. Z bolnico smo se že pogovarjali o nadomeščanju vitaminov in mineralov, a glede na dejstvo, da je trenutno v remisiji in lahko uživa precej raznoliko hrano, poleg tega pa tudi preiskave ne kažejo pomanjkanja mikrohranil, se za dopolnila ni odločila. Bolnica ni opazila pozitivnih učinkov uživanja probiotikov, zato jih ne uživa v nobeni obliki, razen ob zdravljenju s protimikrobnimi učinkovinami, z namenom da zmanjša pojavnost driske.

Decembra 2015 je opazila modrikavost prstov desne roke, opisovala je tudi močnejše bolečine in mravljince. Obenem se ji je povišala telesna temperatura. Najprej so domnevali, da gre za virozo, a se stanje ni izboljšalo, po stiku desne roke z vodo se je okrepila močna, pekoča bolečina, zato so jo januarja 2016 napotili k zdravniku specialistu gastroenterologu. Tam so ji ukinili zdravilo adalimumab in peroralni kontraceptiv, od stalne terapije so ji pustili le paroksetin. Nekaj časa je prejemala terapijo za periferni vaskulitis rok (acetilsalicilna kislina v nizkem odmerku). Težave s prsti so se izboljšale, niso pa popolnoma izzvenele. Omenjenih težav sicer niso nedvoumno povezali z adalimumabom, med diferencialno diagnostiko omenjajo Raynaudov fenomen, periferno arterijsko okluzivno bolezen zaradi kajenja in peroralnih kontraceptivov ali z zdravili povzročen lupus. Kljub temu ostaja prepričana, da ji je težave z desno roko povzročilo zdravilo adalimumab. Med zabeleženimi neželenimi učinki zdravila proizvajalec navaja vaskulitis, ki se občasno pojavi (≥1/1.000 do <1/100) (6). V literaturi je opisanih kar nekaj primerov z adalimumabom povzročenega vaskulitisa (7, 8). Bolnica je za 3 mesece prekinila s kajenjem, a z njim spet nadaljuje. Pove, da na dan pokadi 10 do 20 cigaret. Kajenje zanjo ni primerno iz več razlogov: lahko je prispevalo k pojavu težav v roki, pripomore k zmanjševanju kostne gostote ter poveča tveganje za ponovni zagon bolezni. Na žalost se kljub izpostavljenim argumentom ne odloči za pomoč pri opustitvi kajenja.

Trenutno ne prejema nobeno zdravilo za zdravljenje Crohnove bolezni. Še vedno je v remisiji, opisuje le bolečine v trebuhu, ki so bile prisotne tudi med zdravljenjem z adalimumabom ter občasne krče. Zadnje čase sicer opisuje poslabšanje, postaja napihnjena, ponovno odvaja mehkejše blato. Prav tako ima čedalje hujše težave s sklepi, najbolj so izrazite bolečine, ki se selijo iz kolenskih v skočne sklepe. Bolnica zadnje čase obiskuje zdravilko, ki izvaja nekakšno energetsko zdravljenje. To ji po njenem mnenju pomaga, predvsem na psihološkem področju ob spoprijemanju s stresom. V ta namen tudi veliko meditira in se skuša čim bolj izogibati stresu.

3 RAZPRAVA

3.1 ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE KVČB

3.1.1 Metilprednizolon

Ob akutnem zagonu se predpiše polni odmerek metilprednizolona 0,5-0,75 mg/kg telesne teže, ki ga po kliničnem izboljšanju postopoma zmanjšujemo do ukinitve. Zdravljenje z metilprednizolonom naj ne bi potekalo več kot 12 tednov, razen v izjemnih okoliščinah (9). Predvsem ob dolgotrajnejšem zdravljenju s sistemskimi kortikosteroidi moramo biti pozorni na pojav neželenih učinkov. Na začetku zdravljenja se lahko pojavijo akne, edem, kožne strije, motnje spanja in razpoloženja, dispepsija, arterijska hipertenzija in glukozna intoleranca. Ob daljšem zdravljenju (običajno vsaj 12 tednov) lahko pride do katarakte, osteoporoze, osteonekroze glavice femurja, miopatije in povečane dovzetnosti za infekcije. Ob ukinitvi lahko pride do pseudorevmatskega sindroma, ki ga označujejo mialgija, slabost in artralgija (10). Na podlagi prospektivnih raziskav je pri bolnikih, ki se vsaj šest tednov zdravijo s sistemskimi kortikosteroidi priporočljivo dodajanje kalcija in vitamina D. Zaradi vpliva na absorpcijo je priporočljivo ločiti odmerek kalcija od kortikosteroida vsaj za 2 uri. Zdravljenje s 500-1000 mg kalcija dnevno in vitaminom D (800-1000 IU/dan) poveča kostno gostoto pri bolnikih s KVČB, čeprav ni preverjeno ali pri teh bolnikih preprečuje tudi zlome (3).

3.1.2 Azatioprin

Azatioprin uporabljamo kot dodatek k zdravljenju s kortikosteroidi (na ta način lahko uporabljamo manjše odmerke kortikosteroida) in za vzdrževanje remisije. Priporoča se v odmerku 2–2,5 mg/kg telesne teže. Na začetku zdravljenja lahko, predvsem zaradi morebitnih mielosupresivnih in gastrointestinalnih neželenih učinkov (slabost, bruhanje in bolečine v trebuhu), pričnemo z odmerkom 1mg/kg telesne teže, ki ga postopoma povečujemo za 0,5 mg/kg telesne teže in obenem celodnevni odmerek razdelimo na več manjših. Do stabilne koncentracije tiogvaninskih nukleotidov v celici pride 2 do 6 mesecev od začetka zdravljenja. To razloži zapozneli učinek imunosupresivnega zdravljenja (11). Bolniku priporočamo odmerjanje zdravila vsaj 1 uro pred hrano ali mlekom ali 3 ure po hrani ali mleku. Jemanje s hrano ali mlekom lahko zmanjša biološko uporabnost učinkovine (12).

3.1.3 Metronidazol

Pri zdravljenju Crohnove bolezni z antibiotiki se običajno uporablja metronidazol (10-20 mg/kg/dan v treh deljenih odmerkih), ciprofloksacin (500 mg 2x dnevno) ali kombinacija obeh. Bolnika moramo opozoriti, da tekom zdravljenja z metronidazolom ter še tri dni po zaključenem zdravljenju ne sme uživati alkohola zaradi nevarnosti akutnega, disulfiramski reakciji podobnega odziva s slabostjo, bruhanjem, tahikardijo, dihalno stisko in v najhujšem primeru smrtjo (10).

3.1.4 Mesalazin

Pri zdravljenju Crohnove bolezni uporabljamo do 4 g mesalazina dnevno v deljenih odmerkih (2- do 3-krat na dan). Učinek, podobno kot pri zdravljenju s sistemskimi kortikosteroidi, lahko ocenimo že po dveh tednih zdravljenja. Mesalazin ima manj neželenih učinkov kot sulfasalazin in ga bolniki lažje prenašajo. Izmed neželenih učinkov so najpogostejši driska, slabost, bruhanje, glavobol, bolečine v trebuhu, utrujenost, patološki jetrni test, artralgije in mialgije (13).

3.1.5 Adalimumab

Priporočena shema odmerjanja zdravila z adalimumabom med indukcijo je pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo, aktivno Crohnovo boleznijo 80 mg ali 160 mg 0. teden in nato 40 mg ali 80 mg 2. teden. Po indukcijskem zdravljenju je priporočeni odmerek 40 mg v subkutani injekciji vsak drugi teden. Nekaterim bolnikom, ki se jim odziv zmanjša, lahko koristi pogostejše odmerjanje, npr. 40 mg vsak teden. Približno 10 % bolnikov, ki prejema anti TNF-α protitelesa, ima resne neželene učinke, najpogostejše so okužbe, predvsem je povečano tveganje za oportunistične infekcije. Med in še nekaj dni po aplikaciji zdravila se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije in drugi neželeni učinki (povišana telesna temperatura, mrzlica, urtkarija, bolečine v sklepih, tiščanje v prsih, hipotenzija, hipertenzija ali dispneja). Kasneje se lahko pojavijo tudi gripi podobni znaki, mialgija, povišana telesna temperatura, izpuščaj (serumska bolezen), srčno popuščanje, imunoproliferativne bolezni, herpes, okužba s citomegalovirusom in najpogosteje znaki ponavljajočih se okužb (respiratorni in urogenitalni trakt, abscesi) zaradi zaviranja imunskega odziva. Če ima bolnik neželene učinke in/ali znake okužbe (vročina, kašelj, slabo počutje, ipd) se mora posvetovati z zdravnikom. Ves čas zdravljenja pa moramo bolnike redno spremljati in biti pozorni na neželene učinke, še posebno na okužbe, ki so najpogostejša težava pri kroničnih bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki vplivajo na imunski sistem (14).

3.2 DRUGA ZDRAVILA

3.2.1 Metamizol

Za zdravljenje bolečin (recimo pri artritisu) lahko za krajši čas uporabljamo NSAR. Obstaja majhna možnost, da ta zdravila poslabšajo Crohnovo bolezen (neželeni učinki na prebavila). Uporaba selektivnih zaviralcev ciklooksigenaze-2 (COX-2 inhibitorjev) (npr. etorikoksib in celekoksib) naj bi bila bolj varna in naj bi imela manj tveganja za ponovni zagon bolezni kot tradicionalni NSAR-i. Podobno je varnejša uporaba metamizola, ki ima poleg analgetičnega in protivnetnega tudi spazmolitični učinek. Ne smemo pa spregledati, da lahko metamizol zveča koncentracijo ciklosporina in metotreksata v krvi, kar lahko povzroči toksično delovanje teh zdravil. Enkraten odmerek za odrasle je od 500 do 1000 mg do štirikrat na dan (največji dnevni odmerek je 4 g). Pri izdaji zdravila z metamizolom je primerno opozoriti bolnika, naj ne uživa alkohola (15).

3.2.2 Trospij

Sočasno odmerjanje s hrano lahko zmanjša absorpcijo in biološko uporabnost trospija, zato priporočamo odmerjanje vsaj uro pred obrokom hrane. Trospij lahko upočasni motiliteto prebavnega trakta, zato se ga pri bolnikih s hudo KVČB ne uporablja (16).

3.2.3 Paroksetin

Depresija je relativno pogosta pri bolnikih s KVČB, poleg tega je pri pridruženih anksioznih in depresivnih motnjah učinek zdravljenja osnovne KVČB slabši (17). Sočasna uporaba paroksetina in NSAR (tudi COX-2 inhibitorjev) lahko poveča tveganje za krvavitve (18).

3.2.4 Peroralni kontraceptivi

Uporaba bioloških zdravil med nosečnostjo ni priporočljiva, zato morajo ženske v rodni dobi za preprečitev nosečnosti uporabljati ustrezno kontracepcijsko zaščito. Iz večinoma neznanih razlogov imajo bolniki s Crohnovo boleznijo večje tveganje za nastanek venske trombembolije (3). Tveganje lahko dodatno poveča uporaba peroralnih kontraceptivov, ki prav tako lahko prispevajo k poslabšanju Crohnove bolezni (19).

3.3 NEFARMAKOLOŠKI UKREPI

3.3.1 Prehrana in prehranska dopolnila

Crohnova bolezen je pogosto povezana s podhranjenostjo, posebno med akutnim zagonom. V lekarni lahko bolniku ponudimo možnost enteralne prehrane. Ta je učinkovita pri zdravljenju Crohnove bolezni v akutni fazi, saj ima številne pozitivne učinke, med drugim deluje trofično na črevesno sluznico, pomaga ohranjati delovanje črevesne sluznice, preprečuje translokacijo bakterij, preko vpliva na vnetne citokine pa zmanjšuje vnetje črevesne sluznice. Pri nekaterih odraslih bolnikih s Crohnovo boleznijo pa se je izkazalo, da dodatki enteralne prehrane podaljšajo obdobje remisije (20).

Pri bolnikih s KVČB v remisiji se svetuje uživanje zdrave in uravnotežene prehrane. Bolnikom svetujemo naj iz prehrane izločijo živila, ki jim povzročajo težave (slabost, bolečine v trebuhu, driske). Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo je precej pogosta laktozna intoleranca. Pri bolnikih s KVČB pogosto zaznamo anemijo s pomanjkanjem vitaminov (predvsem vitamina D in B12) in elementov v sledovih (21). Po posvetu z zdravnikom se svetuje tudi uporaba prehranskih dopolnil, predvsem vitamina D in kalcija, po potrebi tudi železa, kalija, cinka, magnezija, folne kisline, vitaminov B12, A, E in K. Nekatere študije potrjujejo ugoden vpliv prehranskih dopolnil z omega-3 maščobnimi kislinami (predvsem dokozaheksaenojsko kislino, eikozapentaenojsko kislino in alfa-linolensko kislino), vendar na podlagi meta analize objavljenih kliničnih raziskav ne moremo zagovarjati njihove uporabe za vzdrževanje z zdravili dosežene remisije Crohnove bolezni (22).

3.3.2 Probiotiki

Večina proučevanih probiotičnih sevov doslej ni bila učinkovita pri doseganju ali ohranjanju remisije pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, zato jih na podlagi premalo dokazov o koristnosti bolnikom pri zdravljenju Crohnove bolezni ni smiselno priporočati (3).

3.3.3 Komplementarna in alternativna terapija

Bolniki s Crohnovo boleznijo pogosto pomislijo bodisi na komplementarno terapijo (terapija, ki se uporablja poleg tradicionalne medicine), bodisi na alternativno terapijo (terapija, ki se uporablja namesto tradicionalne medicine). Trenutno ni zadostnih znanstvenih dokazov o učinkovitosti ter varnosti teh terapij (3).

4 SKLEP

Lekarniški farmacevt ima lahko pomembno vlogo pri zdravljenju bolnika s Crohnovo boleznijo. Ob izdaji zdravil mu

priporoča pravilno uporabo zdravil ter ukrepe s katerimi zmanjšamo pojavnost neželenih učinkov. Pozornost moramo posvetiti tudi sočasni uporabi zdravil brez recepta in drugih izdelkov. Ob uporabi imunosupresivov, ki povečajo pojavnost nekaterih vrst raka, tudi kožnega raka, lahko priporočamo ukrepe za zmanjšanje izpostavljanja UV svetlobi, ob zdravljenju s kortikosteroidi dodajanje kalcija in vitamina D, ipd. Na učinkovitost zdravljenja z zdravili pomembno vpliva sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili, skrbeti nas mora visok delež bolnikov, ki neredno uporabljajo zdravila. Takih je pri zdravljenju Crohnove bolezni od 43 % do 60 % bolnikov (23). Izboljšanje sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili je eden izmed ciljev izvajanja storitve pregled uporabe zdravil. Z bolnikom se lahko pogovorimo tudi o drugih nefarmakoloških ukrepih, primernih za obvladovanje bolezni. Med posebnosti bioloških zdravil lahko uvrstimo tudi način aplikacije (podkožno injiciranje). Pravilne tehnike aplikacije se bolniki sicer naučijo v zdravstveni ustanovi, ob izdaji jih je primerno opozoriti na potrebo po shranjevanju zdravila v hladilniku.

5 LITERATURA

1. *De Silva S. Inflammatory bowel disease - clinical features and diagnosis. Clinical Pharmacist. Vol 3. March 2011: 73-76.*
2. *Kikec Z. Kronična vnetna črevesna bolezen – predstavitev bolezni V: Bolniki s KVČB v naših ambulantah, 1. slovenski simpozij o KVČB, Ljubljana, 2011: 14-15.*
3. *Gomollon F et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn´s Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. Journal of Crohn´s and Colitis, 2017, 3-25.*
4. *Ferkolj I. Nov koncept zdravljenja kronične vnetne črevesne bolezni s selektvnim zaviranjem IL-12/23. V: Ustvarjanje družine in KVČB - 6. slovenski simpozij o KVČB, Ljubljana, 2016: 19-20.*
5. *Ferkolj I. Zdravljenje z biološkimi zdravili v Sloveniji. V: Bolnik s KVČB - včeraj, danes, jutri - 4. slovenski simpozij o KVČB, Ljubljana, 2014: 20-21.*
6. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila Humira. Dostopano 1.8.2017.*
7. *Amarante CF, Acedo LMS, Rabay FMO, Campos BES, Alvarenga Lira ML, Mandelbaum SH. Drug-induced lupus with leukocytoclastic vasculitis: a rare expression associated with adalimumab. An Bras Dermatol. 2015;90 (3 Suppl 1): S121-4.*
8. *Sokumbi, Olayemi et al. "Vasculitis Associated With Tumor Necrosis Factor-A Inhibitors." Mayo Clinic Proceedings 87.8 (2012): 739–745. PMC. Web. 28 July 2017.*
9. *Pernat C. Novost v zdravljenju kronične vnetne črevesne bolezni s standardnimi zdravili. V: Novost pri diagnostki in zdravljenju bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo, 2. slovenski simpozij o KVČB, Ljubljana, 2012: 15-22.*
10. *Ocepek A. Spremljanje bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo, ki so zdravljeni s standardnimi zdravili. V: Novost pri diagnostki in zdravljenju bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo, 2. slovenski simpozij o KVČB, Ljubljana, 2012: 61-66.*
11. *Štabuc B. Novost v zdravljenju z imunosupresivi. V: Ustvarjanje družine in KVČB - 6. slovenski simpozij o KVČB, Ljubljana, 2016: 13-18.*
12. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila Imuran. Dostopano 3.8.2017.*
13. *Wilhelm SM, Love BL. Management of patients with inflammantory bowel disease: current and future treatments. Clinical Pharmacist, Vol 9, No 3, 2017, online.*
14. *Ferkolj I. Spremljanje bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo, ki so zdravljeni z biološkimi zdravili V: Novost pri diagnostki in zdravljenju bolnikov s KVČB, 2. slovenski simpozij o KVČB, Ljubljana, 2012: 67-68.*
15. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila Analgin. Dostopano 2.9.2017.*
16. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila Spasmex. Dostopano 2.9.2017.*
17. *Puc-Kous T. Psihološki vidiki bolezni – stres pri kronični vnetni črevesni bolezni V: Novost pri diagnostki in zdravljenju bolnikov s KVČB, 2. slovenski simpozij o KVČB, Ljubljana, 2012: 49-56.*
18. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila Paroxat. Dostopano 2.9.2017.*
19. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila Stediril-m. Dostopano 2.9.2017.*
20. *Peklaj E. Smernice prehrane pri odraslih bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo. V: Od novosti pri zdravljenju do prehrane in operativnih posegov pri KVČB, 5. slovenski simpozij o KVČB, Ljubljana, 2015: 36-39.*
21. *Mrevlje Ž. Vloga prehrane pri kronični vnetni črevesni bolezni. V: Bolniki s KVČB v naših ambulantah, 1. slovenski simpozij o KVČB, Ljubljana, 2011: 35-39.*
22. *Benedik E, Fidler Mis N. Prehranska priporočila pri bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo v remisiji. V: Bolnik s KVČB - včeraj, danes, jutri - 4. slovenski simpozij o KVČB, Ljubljana, 2014: 35-38.*
23. *Greenley RN, Kunz JH, Walter J, Hommel KA. Practical Strategies for Enhancing Adherence to Treatment Regimen in Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis 2013; 19(7): 1534–45.*

ULCEROZNI KOLITIS-KLINIČNI PRIMER

ULCERATIVE COLITIS-CLINICAL CASE

AVTOR / AUTHOR:
Luka Vilč, mag.farm.

JZ celjske lekarne, Lekarna Gregorčičeva
Gregorčičeva 5
3000 Celje

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: luka.vilc@ce-lekarne.si

POVZETEK
Ulcerozni kolitis je kronična vnetna črevesna bolezen, ki prizadane široko črevo. Protivnetna zdravila iz skupine 5-aminosalicilne kisline, kamor spadata mesalazin in sulfasalazin, predstavljajo prvi izbor zdravljenja ulceroznega kolitisa. V prispevku je prikazan klinični primer mlajšega moškega, ki se zadnji 2 leti zdravi zaradi ulceroznega kolitisa. V začetni fazi je zdravljenje potekalo z mesalazinom v obliki zrnc za peroralno uporabo. Kasneje je bil v terapijo dodan budezonid, kortikosteroid 2. generacije za zdravljenje ulceroznega kolitisa. Gre za Multimatrix® obliko podaljšanega sproščanja učinkovine. Kljub bolj ugodnemu varnostnemu profilu te oblike so se pri bolniku pojavili neželeni učinki, ki so se izražali v obliki bolečih mišic in sklepov ter utrujenosti. Po pogovoru z bolnikom osebnemu zdravniku predlagamo sprememba terapije v obliki dodatka rektalne oblike mesalazina v odmerku 0,5 g/dan. Zdravnik se s predlogom strinja in pove, da bo bolniku predpisal recept za svečke mesalazina.

KLJUČNE BESEDE:
ulcerozni kolitis, 5-ASA, budezonid, neželeni učinki

ABSTRACT
Ulcerative colitis is a chronic inflammatory bowel disease. It affects large intestine also known as large colon. Antiinflammatory drugs from a group of 5-aminosalicylic preparations like mesalazine or sulfasalazine represent first line treatement of ulcerative colitis. This article presents a case of young male patient who is being treated with drugs for past two years. To induce the remmision of ulcerative colitis he was taking oral mesalazine. Later he was added a second generation corticosteroide budesonide. It is a Multimatrix® (MMX®) form of a drug with controlled and target release in colon. Despite of a better saftey profile of a drug unwanted side effects like muscle and joint pain and tiredness occured in patient. Upon that therapy modification with rectal mesalazine 0,5 g/day was suggested.

KEY WORDS:
ulcerative colitis, 5-ASA, budesonide, adverse effects

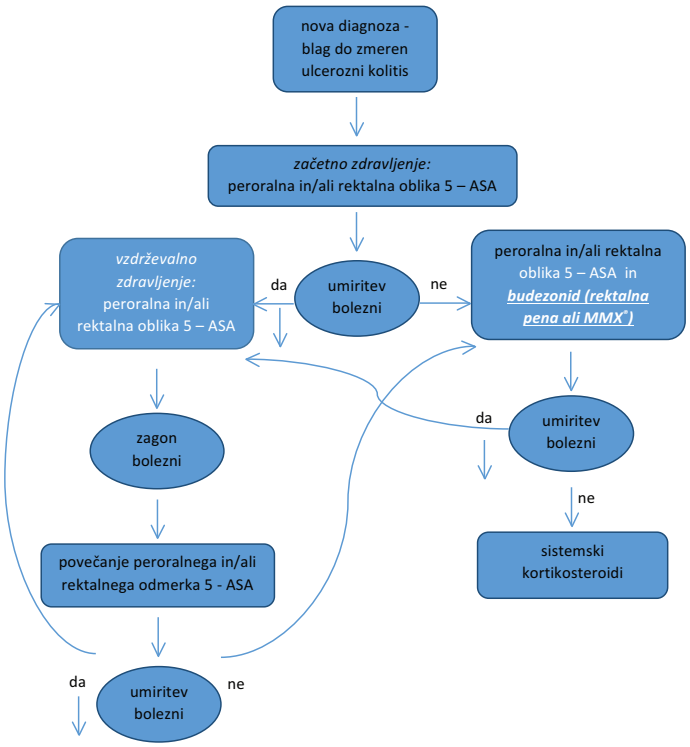
1 UVOD

Ulcerozni kolitis (UK) je ena od dveh imunsko pogojenih bolezni, ki povzročata kronično vnetje debelega črevesja s ponavljajočimi se zagoni (relapsi) in umiritvami (remisije) bolezni (1, 2). Gre za doživljensko bolezen na katero vplivajo tako genetski kot tudi okoljski dejavniki (3). Pojavnost UK po svetu se razlikuje in je bolj značilna za razvite države. Medtem ko je v državah v razvoju (Bližnji vzhod, Azija) pojavnost bolezni od 0,1 do 6,3 primera na 100.000 prebivalcev, se le ta v severni Ameriki giblje okoli med 0 in 19,2 primera na 100.000 prebivalcev. Še do pred nekaj let je bilo na zemljevidu Evrope videti, da bolniki z UK prihajajo predvsem s severnega in zahodnega dela celine. Današnja slika pa nakazuje, da je pojavnost UK v porastu tudi v državah južne in vzhodne Evrope. Pojavnost UK v Evropi se giblje med 0,9 in 24,3 primera na 100.000 prebivalcev

(4). Po nekaterih podatkih je v Evropi okoli 3 milijone bolnikov z UK, medtem ko je v Sloveniji število bolnikov okoli 5.000 (1, 3). Bolezen prizadene oba spola približno enako ter vse starostne skupine, najpogosteje pa zbolijo osebe med 20. in 30. letom starosti (5).

Med najpogostejše simptome bolezni, ki so odvisni od resnosti obolenja, uvrščamo krvavo drisko in krvavitve iz črevesja, nočno odvajanje blata, bolečine in napenjanje v spodnjem delu trebuha, utrujenost, izgubo apetita, vročino in izguba telesne teže (6).

UK je kronična vnetna bolezen, ki zahteva od bolnika redno jemanje predpisanih zdravil. Namen je pozdraviti vnetja črevesja. Cilj zdravljenja UK je na eni strani doseči izboljšanje akutnega zagona bolezni in na drugi strani vzdrževati stanje brez poslabšanj bolezni. Pomembna pri vsem tem je kvaliteta življenja, ki jo z obvladovanjem bolezni pridobi bolnik. Pomemben cilj zdravljenja UK je tudi ozdraviti prizadeto sluznico črevesja (7-11). Običajno poteka zdravljenje (slika 1) s protivnetnimi zdravili iz skupine 5-aminosalicilne kisline (5-ASA), kamor spadata sulfasalazin in mesalazin v peroralni ali rektalni obliki. Drugo skupino zdravil predstavljajo kortikosteroidi, tako konvencionalni oz. klasični kot tudi kortikosteroidi 2. generacije. Med slednje uvrščamo budezonid, ki je v Sloveniji na voljo v obliki rektalne pene, peroralnih gastrorezistentnih kapsul in zrnc ter tablet s podaljšanim sproščanjem. Slednje so v Sloveniji poleg rektalne pene edine registrirane za uporabo pri zdravljenju UK in so v zadnjem času predmet raziskav (15, 27), saj z učinkovitostjo in varnostnim profilom lahko predstavljajo dopolnitev v shemi zdravljenja UK, ki jo prikazuje slika 1. Medtem ko je uporaba rektalne pene omejena zgolj na danko in sigmoidni kolon, se budezonid iz tablet s podaljšanim sproščanjem sprošča v črevesni trakt z nadzorovano hitrostjo skozi celotni kolon. Pogosto se zgodi, da z omenjenimi zdravili bolezen ni dovolj učinkovito obvladovana. Takrat posežemo po imunosupresivih, med katere prištevamo azatioprin, 6-merkaptopurin, metotreksat in ciklosporin. V zadnji liniji zdravljenja so na voljo tudi biološka zdravila (infliksimab, vedolizumab in adalimumab) (2, 12). Če z nobenim od prej naštetih načinov zdravljenja ne dosežemo uspeha, je potrebna operacija (13).



Slika 1. Predlagana shema zdravljenja ulceroznega kolitisa, ki vključuje budezonid MMX (14, 15, 27). 5-ASA, 5-aminosalicilna kislina; MMX®, tehnologija podaljšanega sproščanja.

Figure 1. A proposed algorithm that integrates budesonide MMX® into ulcerative colitis therapy (14, 15, 27). 5-ASA, 5-aminosalicylic acids; MMX®, multimatrix technology of extended release.

2 PRIKAZ PRIMERA

33-letni moški (cca. 195 cm in 95 kg) se zadnji dve leti zdravi za UK. Na začetku zdravljenja UK je bolnik prejemal samo mesalazin v peroralni obliki (3 g/dan). Kasneje mu je bil v terapijo za zdravljenje aktivnega UK poleg mesalazina predpisan tudi budezonid (2 mg/dan) v rektalni obliki, ki ga je prejel samo enkrat. Spomladi 2017 je bolnik znova obiskal našo lekarno. Takrat mu je specialist gastroenterolog uvedel budezonid v peroralni obliki (9 mg/dan). Po pogovoru s pacientom in pregledu podatkov o zdravilu smo ugotovili, da ima poskusno uvedeno Multimatrix® (MMX®) obliko zdravilne učinkovine s podaljšanim sproščanjem, s katero naj bi bila dosežena nižja sistemska koncentracija kortikosteroidov kot pri običajnem zdravljenju z le-temi. Po približno mesecu dni bolnik ponovno obišče lekarno in potoži o bolečinah v mišicah in sklepih ter splošni utrujenosti. Zato smo po pogovoru z bolnikom osebnemu zdravniku predlagali poleg peroralne oblike 5-ASA še dodatno uvedbo rektalne oblike 5-ASA v odmerku 0,5 g/dan. Zdravnik se s predlogom strinja in pove, da bo bolniku predpisal recept za svečke mesalazina.

3 RAZPRAVA

Začetna in vzdrževalna terapija s 5-ASA

Ob novo diagnosticiranem blagem do zmernem UK je prva izbira terapije 5-ASA v peroralni in/ali rektalni obliki. Pene in suspenzije za rektalno uporabo predstavljajo sicer alternativo zdravljenju s svečkami, vendar je pri slednjih dostava zdravila na mesto delovanja bolj učinkovita in bolniki jih bolje prenašajo (12).

Cilj vzdrževalne terapije v zdravljenju UK je obdržati takšno stanje, ki ne zahteva uporabe kortikosteroidov (1) in tudi tu je terapija izbora 5-ASA.

Po podatkih iz literature je najnižji še učinkovit odmerek mesalazina peroralno 1,2 g/dan ter rektalno 3 g/teden (2). Po nekaterih drugih raziskavah, naj bi znašal dnevni odmerek mesalazina peroralno 3–4,8 g/dan (18). S tako velikimi odmerki mesalazina dosežemo podaljšanje remisije bolezni. Včasih pa tudi visoki odmerki zdravila niso učinkoviti. Vzrok temu bi lahko bilo vnetje, ki se širi po črevesju navzgor (16). V tem primeru je potrebno razmisliti o prilagoditvi terapije. Pri hujši obliki vnetnega procesa je potrebno razmisliti o takojšnji uvedbi kortikosteroidov in imunosupresivov. Ob blagi do zmerni obliki bolezni pa je smiselno najprej izčrpati vse oblike zdravljenja s 5-ASA, saj ima kortikosteroidna terapija s klasičnimi kortikosteroidi precej neželenih učinkov. Med najpogostejše neželene učinke sistemskih kortikosteroidov uvrščamo povečanje apetita in telesne teže, edemi in lunast obraz, tanjšanje kože, mišično oslabelost, motnje vida, upočasnjeno celjenje ran, povišanje krvnega tlaka, akne, glavkom, razvoj sladkorne bolezni in povečano verjetnost za infekcije (17).

Mesalazin je predstavnik prve linije zdravljenja UK. V terapiji se uporabljajo tako peroralne kot tudi rektalne oblike mesalazina. Po trenutnih veljavnih smernicah je v primeru monoterapije peroralni dnevni odmerek mesalazina ≥2 g/dan, še boljše rezultate zdravljenja pa dosežemo v kombinaciji peroralnega in rektalnega zdravljenja UK (12). Opravljenih je bilo kar nekaj študij, ki so obravnavale učinkovitost peroralnega zdravljenja z različnimi odmerki 5-ASA. Pica s sodelavci (18) v svoji študiji ni našel statistično značilnih razlik v učinkovitosti mesalazina v odmerku 2,4 g/dan in 4,8 g/dan. Ponovni zagon bolezni je doživelo 29 % bolnikov iz skupine z višjim odmerkom v primerjavi s 36 % iz skupine z nižjim odmerkom (112 bolnikov; relativno tveganje (RR) 0,8; 95 % interval zaupanja (CI) 0,46-1,38). Tudi Paoluzi s sodelavci (19) v svoji študiji primerjave učinkovitosti odmerkov mesalazina 1,2 g/dan in 2,4 g/dan ni našel statistično pomembne razlike. 70 % bolnikov iz skupine z višjim odmerkom je doživelo ponovni zagon bolezni v primerjavi s 74 % bolnikov iz prve skupine (156 bolnikov; RR 0,95; 95 % CI 0,78-1,16). Vendar pa so bolniki z višjimi odmerki dlje časa ostali v fazi mirovanja bolezni. Kruis s sodelavci (20) je dokazal statistično pomembno razliko med odmerkoma 1,5 g/dan in 3 g/dan mesalazina s podaljšanim sproščanjem. V primerjavi z 39 % bolnikov z nižjim odmerkom je ponovni zagon bolezni doživelo 25 % bolnikov iz skupine z višjim odmerkom (429 bolnikov; RR 0,65; 95 % CI 0,49-0,86; p=0,002). Kljub temu, da je bil opazen trend manjšega pojavljanja zagonov bolezni pri višjih odmerkih pa tudi Fockens s sodelavci (21) ni našel statistično pomembnih razlik v odmerkih 1,5 g/dan in 3,0 g/dan mesalazina s podaljšanim sproščanjem. Tu je 28 % bolnikov iz skupine z višjim odmerkom doživelo ponovni zagon bolezni v primerjavi s 38 % bolnikov iz skupine z nižjim odmerkom (169 pacientov; RR 0,74; 95 % CI 0,48-1,15).

V primeru predstavljenega bolnika za podaljšanje remisije bolezni poleg peroralne oblike 5-ASA osebnemu zdravniku predlagamo še uvedbo rektalne oblike mesalazina v od-

merku 0,5 g/dan, ki v kombinaciji s peroralno obliko podaljša obdobje brez težav (12, 22).

Klasični kortikosteroidi ali budezonid MMX®

Pogosto se zgodi, da bolniki za svoje težave jemljejo predpisana zdravila, ki pa nimajo pravega učinka ali pa se ob jemanju le-teh pojavijo neželeni učinki.

Budezonid uvrščamo v drugo generacijo sistemskih kortikosteroidov za zdravljenje UK. Njihov razvoj in uporaba sledita zmanjšanju pojavnosti prej omenjenih neželenih učinkov ob uporabi klasičnih kortikosteroidov (15). Prav zato je bila razvita posebna tehnologija podaljšanega sproščanja MMX®, za katero je značilna večkratna ogrodna struktura, prevlečena z gastrorezistentno oblogo, ki se raztopi v črevesni tekočini, pri pH več kot 7 (23). V Evropi je ta oblika budezonida registrirana prav za odrasle bolnike z blagim do zmernim aktivnim UK, kjer zdravljenje s 5-ASA ni zadostno. Peroralne oblike budezonida s hitrim sproščanjem (gastrorezistentna zrnca in kapsule) pri nas niso registrirane za uporabo pri zdravljenju UK. So pa študije (CORE I in CORE II), ki so bile opravljene z budezonidom v MMX® obliki, potrdile učinkovitost in varnost te oblike budezonida v zdravljenju UK (24-28).

Poleg že prej omenjene prednosti druge generacije kortikosteroidov, tj. manj neželenih učinkov, med izboljšave štejemo tudi 1x dnevno odmerjanje ter tarčno sproščanje učinkovine. Študija, ki jo je opravil Kane s sodelavci (29) je obsegala le 22 bolnikov, ki so bili razdeljeni v dve skupini. V prvi skupini, ki je jemala zdravilo le enkrat dnevno, so bolniki bolje sodelovali pri zdravljenju in so bili z režimom jemanja bolj zadovoljni kot bolniki v drugi skupini, ki so zdravilo jemali večkrat dnevno. Število zagonov bolezni je bilo sicer v obeh skupinah primerljivo, vendar pa bi bila za bolj relevantne podatke potrebna študija na večjem številu bolnikov. Je pa Sandborn s sodelavci v svoji študiji dokazal statistično značilno boljše sodelovanje pri bolnikih zdravljenju po 3 mesecih jemanja zdravila, enkrat dnevno. Po 6 in 12 mesecih pa sodelovanje pri zdravljenju ni bilo več značilno boljše (30).

Pojav neželenih učinkov zelo pomembno vpliva na sodelovanje bolnika pri zdravljenja z zdravili. Med najbolj pogoste neželene učinke 2. generacija sistemskih glukokortikosteroidov uvrščamo slabost, glavobol, nespečnost, spremembe razpoloženja, gastrointestinalne motnje, poslabšanje bolezni itd. Včasih pa se lahko pojavijo tudi ostali neželeni učinki, ki so značilni za sistemske glukokortikosteroide, ki pa so odvisni od velikosti odmerka, trajanja zdravljenja, hkratnega ali predhodnega zdravljenja z drugimi glukokortikosteroidi in od posameznikove občutljivosti (23).

Pojavnost le teh naj bi bila v primerjavi s klasičnimi glukokortikosteroidi manjša. Še vedno pa obstaja določen delež bolnikov, pri katerih se kljub izboljšani tehnologiji izdelave zdravil, še vedno izrazijo neželeni učinki ali pa se neustrezno odzovejo na zdravljenje. Težave, ki jih je navajal bolnik naj bi po literaturnih podatkih prizadele od ≥1/1.000 do <1/100 bolnika in so opredeljeni kot občasni neželeni učinki in za posameznika predstavljajo določeno breme (23).

4 SKLEP

Prva terapija izbora zdravljenja UK so protivnetna zdravila iz skupine 5-ASA. Kombinirano zdravljenje s peroralno in rektalno aplikacijo je po študijah, ki so bile opravljene, bolj učinkovito od uporabe samo enega načina aplikacije.

Manjša pojavnost neželenih učinkov pri zdravljenju z drugo generacijo kortikosteroidov v MMX® obliki in enostavno jemanje v enkratnem odmerku so prednosti, ki bistveno pripomorejo k izboljšanju sodelovanja bolnikov pri zdravljenju UK. Vendar pa se pri določenem deležu pacientov neželeni učinki kljub temu pojavijo v tolikšnem obsegu, da je potrebno razmisliti o spremembi terapije. Glede na smernice zdravljenja UK bi k peroralni obliki mesalazina predlagali še uvedbo rektalne pene z mesalazinom v priporočenem dnevnem odmerku.

5 LITERATURA

1. *Sonnenberg E, Siegmund B. Ulcerative colitis. Digestion 2016; 94: 181–185.*
2. *Chaparro M, Gisbert PJ. Maintenance therapy options for ulcerative colitis. Expert Opin Pharmacother. 2016 Jul; 17(10): 1339–49.*
3. *César da Silva B, Castro Lyra A, Rocha A et al. Epidemiology, demographic characteristics and prognostic. World J Gastroenterol 2014 July 28; 20(28): 9458–9467.*
4. *Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. Gastroenterology 2012; 142:46–54.*
5. *Lichtenstein RG. Budesonide Multi-matrix for the Treatment of Patients with Ulcerative Colitis. Dig Dis Sci (2016) 61: 358–370.*
6. *Mayo Clinic. http://www.mayoclinic.org/. Dostop: 10-9-2017.*
7. *Dubinsky MC. Reviewing treatments and outcomes in the evolving landscape of ulcerative colitis. Postgraduate Medicine 2017; 129: 538-553.*

8. Kornbluth A, Sachar DB. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol. 2010; 105: 501–523.
9. Probert CS, Dignass AU, Lindgren S, et al. Combined oral and rectalmesalazine for the treatment of mild-to-moderately active ulcera-tive colitis: rapid symptom resolution and improvements in qualityof life. J Crohns Colitis. 2014; 8: 200–207.
10. Kane S, Lu F, Kornbluth A, et al. Controversies in mucosal healing inulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis. 2009; 15: 796–800.
11. Peyrin-Biroulet L, Panés J, Sandborn WJ, et al. Defining diseaseseverityin inflammatory bowel diseases: current and future direc-tions. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015; 14: 348–354.
12. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D et al. Third European evidencebased consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis
part 2: Current management. J Crohn's Colitis 2017; 6(10): 769–784.
13. Bohl JL, Sobba K. Indications and Options for Surgery in Ulcerative Colitis. Surg Clin North Am. 2015 ;95(6):1211-32.
14. Sherlock ME, MacDonald JK, Griffiths AM et al. Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Oct 26; (10): CD007698.
15. Danese S, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L. Budesonide MMX Add-on to 5-Aminosalicylic Acid Therapy in Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis: A Favourable Risk-Benefit Profile. J Crohns Colitis. 2017 Jul 1; 11(7): 767-768.
16. Smrekar N. Kronična vnetna črevesna bolezen. Medicinski razgledi 2010; 49: 511-516.
17. D'Haens G. Systematic review: second-generation vs. conventional corticosteroids for induction of remission in ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2016 Nov;44(10):1018-1029.
18. Pica R, Cassieri C, Cocco A, et al. A randomized trial comparing 4.8 vs. 2.4 g/day of oral mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. Dig Liver Dis 2015; 47(11): 933–7.
19. Paoluzi OA, Iacopini F, Pica R, et al. Comparison of two different dailydosages (2.4 vs. 1.2 g) of oral mesalazine in maintenanceof remission in ulcerative colitis patients: 1-year follow-upstudy. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2005; 21(9): 1111–9.
20. Kruis W, Jonaitis L, Pokrotnieks J, Mikhailova TL, et al. Randomised clinical trial: a comparative dose-finding study of three arms of dual release mesalazine for maintaining remission in ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2011 Feb;33(3):313-22.
21. Fockens P, Mulder CJ, Tytgat GN, et al. Comparison of the efficacy and safety of 1.5 compared with 3.0 g oral slow release mesalazine (Pentasa) in the maintenance treatment of ulcerative colitis. DutchPentasa Study Group. Eur J Gastroenterol Hepatol 1995; 7(11): 1025–30.
22. Wang Y, Parker CE, Bhanji T, Feagan BG et al. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 10: CD000543.
23. Centralna baza zdravil. http://www.cbz.si. Dostop: 20.8.2017.
24. Sandborn WJ, Travis S, Moro L, et al. Once-daily budesonide MMX extended-release tablets induce remission in patients withmild to moderate ulcerative colitis: results from the CORE I study. Gastroenterology. 2012; 143: 1218–1226.
25. Travis SP, Danese S, Kupcinskas L, et al. Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study. Gut. 2014; 63: 433–441.
26. Sandborn WJ, Danese S, Ballard ED, et al. Efficacy of budesonide MMX 6 mg QD for the maintenance of remission in patients with ulcerative colitis: results from a phase III, 12 month safety and extended use study. Gastroenterology. 2012; 142: S-564.
27. Sandborn WJ, Danese S, D'Haens G, et al. Induction of clinical and colonoscopic remission of mild-to-moderate ulcerative colitis with budesonide MMX 9 mg: pooled analysis of two phase 3studies. Aliment Pharmacol Ther. 2015; 41: 409–418.
28. Danese S, Hart A, Dignass A, Louis E, et al. Effectiveness of budesonide MMX (Cortiment) for the treatment of mild-to-moderate active ulcerative colitis: study protocol for a prospective multicentre observational cohort study. BMJ Open Gastroenterol. 2016 May 17; 3(1): e000092.
29. Kane S, Huo D, Magnanti K. A pilot feasibility study of oncedaily versus conventional dosing mesalamine for maintenance ofulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2003; 1: 170–173.
30. Sandborn WJ, Korzenik J, Lashner B, et al. Once-daily dosing of delayed-release oral mesalamine (400-mg tablet) is as effective as twice daily dosing for maintenance of remission of ulcerative colitis. Gastroenterology 2010;138(4):1286–96.

NOVOSTI V ZDRAVLJENJU MULTIPLE SKLEROZE

NEW TREATMENTS OF MULTIPLE SCLEROSIS

AVTOR / AUTHOR:
asist. dr. Alenka Horvat Ledinek, dr. med., spec. nevrologije

Klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: alenka.horvat@kclj.si

POVZETEK
Multipla skleroza je kronična, avtoimunska, vnetna, demielinizacijska in degenerativna bolezen osrednjega živčevja. Z imuomodulatornimi in/ali imunosupresivnimi zdravili lahko vplivamo na potek recidivno remitentne, sekundarno napredujoče multiple skleroze s prisotnimi zagoni ter klinično izoliranega sindroma. V kratkem pričakujemo tudi prvo zdravilo, ki pomembno upočasni napredovanje progresivne multiple skleroze. Velik napredek v zdravljenju multiple skleroze je pomenil prihod monoklonskih protiteles, ki delujejo tarčno, na specifično mesto v imunskem procesu in so tako bolj učinkovita a z več neželenih učinkov. Več zdravil omogoča individualen pristop k zdravljenju.

KLJUČNE BESEDE:
multipla skleroza, daklizumab, kladribin, okrelizumab

ABSTRACT
Multiple sclerosis is a chronic, autoimmune, inflammatory, demyelinating, and degenerative disease of the central nervous system. Immuomodulatory and / or immunosuppressive treatment can influence the course of relapsing remitting, secondary progressive multiple sclerosis with relapses and clinical isolated syndrome. We also expect the first monoclonal antibody for the treatment progressive form of multiple sclerosis. New era in treatment of multiple sclerosis comes with the monoclonal antibodies.

KEY WORDS:
multiple sclerosis, daclizumab, cladribine, ocrelizumab

1 UVOD

Multipla skleroza (MS) je kronična, avtoimunska, vnetna, demielinizacijska in degenerativna bolezen osrednjega živčevja (OŽS). Za MS najpogosteje zbolijo osebe med 20. in 40. letom starosti in ženske pogosteje kot moški. Med mladimi odraslimi je MS eden od najpogostejših razlogov za invalidnost (1,2).

Zanjo je značilna prostorska in časovna razpršenost lezij v belini OŽS. Klinični simptomi in znaki bolezni so zelo raznoliki in številni in odvisni od mesta lezije v OŽS. Najpogostejši simptomi bolezni so vnetje vidnega živca, motnje občutenja, šibkost udov, težave s koordinacijo, dvojne slike, utrudljivost in motnje mokrenja (1).

Diagnoza bolezni je klinična, si pa pri postavitvi diagnoze pomagamo s parakliničnimi preiskavami, magnetno resonančnim slikanjem (MR) glave in/ali hrbtenjače, vidnimi izvabljenimi potenciali in lumbalno punkcijo (določitev oligoklonalnih trakov v likvorju). Prve kriterije za postavitev diagnoze MS smo dobili leta 1985, Schumacherjevi kriteriji (3). V naslednjih letih so se kriteriji za postavitev diagnoze MS zelo spreminjali in danes so v veljavi sodobni McDonaldovi kriteriji iz leta 2010 (4).

Potek bolezni je lahko različen. Pri veliki večini je potek bolezni recidivno remitenten, kar pomeni, da poteka bo-

lezen z zagoni in izboljšanji. Zagon bolezni je opredeljen kot pojav novih simptomov bolezni ali ponovitev prejšnjih, ki trajajo več kot 24 ur in za katere ne najdemo drugih vzrokov. Za prvi zagon bolezni, ki ga objektiviziramo z nevrološkimi znaki, se je uveljavil izraz klinično izoliran sindrom (1,2). Potek bolezni je lahko tudi progresiven in sicer bodisi od samega začetka ali pa sekundarno progresiven, kar v veliki meri pomeni napredovanje recidivno remitentne MS (1,5).

2 ZDRAVLJENJE MULTIPLE SKLEROZE

Zdravljenje MS je kompleksno in zajema zdravljenje zagonov in simptomov bolezni, kot tudi zdravljenje z imunomodulatornimi in/ali imunosupresivni zdravili, ki upočasnijo bolezenski proces. Multipla skleroza je še vedno neozdravljiva bolezen. Boljše razumevanje imunopatogeneze bolezni je leta 1994 pripeljalo do razvoja prvega zdravila, interferona beta 1b, ki je pomembno upočasnil bolezenski proces. Temu so sledila številna nova, v zadnjih letih tarčna zdravila, ki še učinkoviteje upočasnijo bolezenski proces (1,2).

Cilj zdravljenja je, da bolnik z MS nima ne kliničnih ne radioloških znakov napredovanja bolezni in da ima dobro kakovost življenja (2,4,5). Ob znakih aktivnosti bolezni, tako klinične kot radiološke, je potrebno narediti natančno oceno zdravljenja in razmisliti o spremembi zdravljenja (4).

Zdravila, ki imajo vpliv na potek bolezni, zaradi boljšega razumevanja, razdelimo na zdravila prvega in zdravila drugega reda (4). Med zdravila prvega reda so razvrščeni različni interferoni beta, glatiramer acetat, teriflunomid in dimetil fumarat. Našteta zdravila zmanjšajo letno število zagonov bolezni, upočasnijo napredovanje stopnje funkcionalne prizadetosti in zmanjšajo število vseh sprememb kot tudi s kontrastnim sredstvom vidnih sprememb na MR slikanju glave in/ali hrbtenjače (4, 5).

Kar dve tretjini bolnikov pa ima kljub zdravljenju z zdravili prvega reda znake aktivnosti bolezni in tedaj se odločamo o spremembi zdravljenja in pričetku zdravljenja z zdravili, ki učinkoviteje upočasnijo bolezenski proces, a imajo več resnih neželenih učinkov. Za zdravljenje z zdravili drugega reda se odločimo tudi pri skupini bolnikov, ki imajo zelo aktiven bolezenski proces od samega začetka bolezni, dva ali več zagonov bolezni v enem letu in/ali znake aktivnosti na MR slikanju (4).

Zdravila drugega reda, za zdravljenje aktivne MS, so natalizumab, alemtuzumab, daklizumab, in fingolimod. Ameriška agencija za hrano in zdravila je dala zeleno luč zdravilu okrelizumabu za zdravljenje tako recidivno remitetntne kot tudi progresivne oblike MS. V svetu potekajo raziskave faze III za kladribin, okrelizumab, ofatumumab, ozanimod in ponesimod (6). Prav tako poteka raziskava faze III avtologne presaditve kostnega mozga.

V nadaljevanju se bom omejila na nova monoklonska protitelesa, s katerimi smo pričeli zdravljenje v kratkem ali pa pričakujemo pričetek zdravljenja v naslednjem letu.

3 NOVA ZDRAVILA, KI VPLIVAJO NA POTEK BOLEZNI

3.1 DAKLIZUMAB

Mehanizem delovanja daklizumaba je zelo kompleksen. Daklizumab je humizirano monoklonsko protitelo IgG1, ki se veže na CD25 (IL-2Rα) in prepreči vezavo IL-2 na CD25 in tako modulira sporočanje IL-2 (7).

Učinkovitost zdravljenja z daklizumabom je bila dokazana v dveh kliničnih raziskavah faze III, Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT) in Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis (DECIDE) (7,8). Raziskava SELECT (7) je bila dvojno slepa, randomizirana, s placebom nadzorovana raziskava, v kateri so bolniki prejemali zdravilo daklizumab 150 mg ali 300 mg oziroma placebo vsake 4 tedne. V raziskavo so bili vključeni bolniki z diagnozo recidivno remitentne MS, z vsaj enim zagonom bolezni pred vključitvijo v raziskavo. Primarni cilj raziskave je bil dosežen, saj se je letno število zagonov bolezni ob zdravljenju z daklizumabom 150 mg/4 tedne intramuskularno (im.) v primerjavi s placebom zmanjšalo za 54 %. Prav tako se je po 52 tednih zdravljenja zmanjšalo tveganje za napredovanje bolezni, ocenjeno po razširjeni lestvici stopnje prizadetosti (angl. Expanded Disability Status Scale, EDSS) za 57 %. Na MR slikanju se je zmanjšalo število s kontrastnim sredstvom obarvanih lezij za 69 %. V raziskavi DECIDE so primerjali učinkovitost zdravljenja daklizumaba 150 mg/4 tedne im. z interferonom beta 1a 30 µg /teden im. V raziskavo so bili vključeni bolniki z recidivno remitetno MS in vsaj dvema zagonoma bolezni. Letno število zagonov bolezni se je ob zdravljenju z daklizumabom zmanjšalo za 45 %, za 75 % se je zmanjšalo število s kontrastnim sredstvom obarvanih lezij, ni pa bilo pomembne razlike

med skupinama v napredovanju stopnje funkcionalne prizadetosti (8).

Med najpogostejšimi opisanimi neželenimi učinki zdravljenja z daklizumabom so okužbe (50 %), kožne spremembe (18 %) in porast jetrnih encimov (33 %). Med okužbami so prevladovale okužbe zgornjih dihal. Le 3 % bolnikov je zdravljenje zaradi resne okužbe moralo prekiniti. Najpogostejši kožni reakciji sta bili izpuščaj in ekcem. Večina bolnikov je imela blage do zmerne kožne reakcije. Zaradi zdravljenja z daklizumabom je zdravljenje prekinilo 4 % bolnikov (7,8).

Pri bolnikih, zdravljenih z daklizumabom, je prišlo do resnih poškodb jeter, vključno s smrtnimi primeri avtoimunskega hepatitisa in fulminantne odpovedi jeter. Pri 1,7 % bolnikov so opazili resne reakcije, vključno z avtoimunskim hepatitisom, hepatitisom in zlatenico. V klinični študiji se je zgodil smrtni primer avtoimunskega hepatitisa pri bolniku, ki se je ponovno začel zdraviti s 300 mg daklizumaba po načrtovanem 6-mesečnem prekinitvenem obdobju (8). Bolnikove ravni serumskih transaminaz in bilirubina je treba spremljati vsaj enkrat mesečno ves čas zdravljenja in še do 4 mesece po zadnjem odmerku daklizumaba.

Zdravljenje z daklizumabom je bilo s strani JAZMP odobreno decembra 2016.

3.2 KLADRIBIN

Kladribin je sintetični analog deoksiadenozina, ki ima pomembno mesto v sintezi purinskih nukleotidov. Aktivira se preko specifične kinaze in ima apoptotični selektivni učinek tako na deleče kot mirujoče T in B celice. Drugi pomemben mehanizem delovanja se kaže v spremenjenjem razmerju med provnetnimi in protivnetnimi citokini, v prid protivnetnih citokinov (9). Kladribin prehaja preko krvno možganske pregrade, kjer doseže 25 % serumske koncentracije (4,9).

Učinkovitost zdravljenja s kladribinom je bila dokazana v kliničnih raziskavah faze III, A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis (CLARITY) in Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE) (8, 9). Raziskava CLARITY je bila dvojno slepa, randomizirana, s placebom nadzorovana raziskava, v kateri so bolniki prejemali zdravilo kladribin per os in sicer 3,5 mg/kg telesne teže ali pa 5,25 mg/kg telesne teže, dva ciklusa po 5 dni, v dveh mesecih. Opisani ciklus se je v drugem letu zdravljenja ponovil. Letno število zagonov bolezni se je ob zdravljenju z manjšim odmerkom kladribina v primerjavi s placebom zmanjšalo za 57,6 %. Prav tako se je po 24 tednih zdravljenja zmanjšalo tveganje za napredovanje bolezni, ocenjeno po lestvici EDSS, za 33 %. Na MR slikanju se je zmanjšalo število s kontrastnim sredstvom obarvanih lezij za 85,7 %. Bolnike so nato spremljali štiri leta in kar 75-81 % bolnikov zdravljenih s kladribinom od samega začetka ni imelo zagona bolezni in 73 do 90 % bolnikov ni imelo s kontrastnim sredstvom obarvane lezije na MR slikanju (9).

Najpogostejša neželena učinka zdravljenja s kladribinom sta limfopenija in povečano tveganje za okužbe. Limfopenija je bila prisotna pri 21,6 % bolnikov zdravljenih z odmerkom kladribina 3,25 mg/kg telesne teže. Stopnjo limfopenije 3-4 je imelo 25,6 % bolnikov, stopnjo 4 pa le 0,8 % bolnikov. V drugem letu zdravljenja se cikel zdravljenja s kladribinom ponovi v primeru, da je stopnja limfopenije manjša od 2. Okužba je bila prisotna pri 47,7 % bolnikov, od tega resnih okužb le pri 0,5% bolnikov. Herpes zoster je bil prisoten pri 1,16 % bolnikov in pri veliki večini omejen na dermatome. V času zdravljenja s kladribinom so bile opisani trije primeri tuberkuloze in zato je potrebno presejalno testiranje pred pričetkom zdravljenja (9). Vseh resnih neželenih učinkov je bilo 8,4 %, največ na račun resnih okužb, herpses zoster in okužbe zgornjih dihal in spodnjih sečil (9)

3.3 OKRELIZUMAB

Okrelizumab je humanizirano monoklonsko protitelo proti CD20, ki se nahaja na površini B limfocitov (11). Zdravljenje z okrelizumabom poteka v obliki infuzij, v prvem ciklusu bolnik prejme 300 mg v razmaku 14 dni, nato pa cikle zdravljenja vsakih 24 tednov po 600 mg.

Učinkovitost zdravljenja z okrelizumabom je bila dokazana v klinični raziskavi faze III, Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis (OPERA I in II). V raziskavo so bili vključeni bolniki z recidivno remitentno MS (11). Raziskavi OPERA I in II sta bili dvojno slepi, randomizirani raziskavi, v kateri so primerjali tako učinkovitost kot varnost zdravljenja okrelizumaba z interferonom beta 1a 44 µg sc., pri bolnikih z recidivno remitentno MS. Letno število zagonov bolezni se je ob zdravljenju z okrelizumabom v primerjavi z interferonom beta 1a 44 µg sc. zmanjšalo za 47 %. Prav tako se je zmanjšalo tveganje za napredovanje bolezni, ocenjeno po lestvici EDSS za 40%. Na MR slikanju se je zmanjšalo število s kontrastnim sredstvom obarvanih lezij za 94 % (10).

Še bolj so bili spodbudni rezultati zdravljenja progresivne MS. V raziskavo Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis (ORATORIO) so vključili bolnike s primarno progresivno MS. Rezultati raziskave so pokazali, da zdravljenje z okrelizumabom zmanjša tveganje za napredovanje bolezni za 24 % kot tudi 25 % zmanjšano

tveganje za 20 % poslabšanje hoje, ocenjene s testom hoje (12).

Najpogostejša neželena učinka zdravljenja z okrelizumabom sta infuzijska reakcija in povečano tveganje za okužbe. Infuzijska reakcija je bila prisotna pri 31 %. Okužbo je poročalo 57 % bolnikov. Najpogostejše so bile okužbe zgornjih dihal in spodnjih sečil (11, 12).

V kratkem lahko pričakujemo še več monoklonskih protiteles: ofatumumab, katerega mehanizem delovanja je zelo podoben okrelizumabu, pa sekukinumab, ki ima prijemališče na TH17 celicah in opikinumab, ki naj bi preko prekurzorskih oligodendrocitnih celic spodbujal proces remielinizacije (6).

4 ZAKLJUČEK

Boljše razumevanje imunopatološkega procesa, ki se odvija pri multipli sklerozi, je pripeljalo do razvoja številnih zdravil, katerih skupni cilj je upočasniti bolezenski proces. Mehanizem delovanja zdravil je zelo različen, v veliki večini pa delujejo na zelo različna mesta imunskega procesa. V zadnjih desetih letih so se razvila zdravila, predvsem z monoklonskimi protitesi, ki imajo specifično tarčno delovanje in so zato v primerjavi z ostalimi zdravili učinkovitejša. S svojo učinkovitostjo pa prinašajo tudi bolj specifične in resne neželene učinke zdravljenja in tako zahtevajo bolj natančno spremljanje tako učinkovitosti kot neželenih učinkov. Rezultati raziskave ORATORIO so pokazali, da lahko v kratkem pričakujemo tudi prvo zdravilo, ki upočasni progresivno MS, za katero do danes nismo imeli zdravila. Zdravljenje multiple skleroze tako postaja zelo individualno, prilagojeno posameznemu bolniku, s ciljem čim boljšega nadzora nad boleznijo s čim manj neželenimi učinki.

5 LITERATURA

1. *Compston A, Confavreux C, Lassmann H, et al. McAlpine's Multiple sclerosis. 4th ed. Churchill Livingstone Elsevier; 2006.*
2. *Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol 2011:69: 292-302.*
3. *Schumacher GA, Beebe G, Kibler et al. (March 1965). Problems of experimental trials in the therapy of multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of the experimental trial of therapy in multiple sclerosis. Ann N Y Acad Sci 1965: 122: 552–68.*
4. *Wolinsky JS. Magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. American Academy of Neurology. CONTINUUM. Multiple sclerosis 2004; 10:74-101.*
5. *Lublin F.D. New multiple sclerosis phenotypic classification. Eur Neurol 2014; 72:1-5.*
6. *JL Orthmann-Murphy, PA Calabresi. Therapeutic Application of Monoclonal Antibodies in Multiple Sclerosis.Clinical Pharmacology and Therapautics 2017;101:52-64.*
7. *Gold R, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2013; 381:2167–75.*
8. *Kappos LSK, Arnold DL, Havrdova E, et al. Primary results of DECIDE: a randomized, double-blind, double-dummy, active controlled trial of daxlizumab HYP versus interferon beta-1a in RRMS patients. Presented at Joint Meet. Am. Comm. Treatment and Research in Multiple Sclerosis and Eur. Comm. Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS-ECTRIMS), Boston, 2014.Sep.*
9. *Giovannoni G, Comi G, Cook D, et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2010; 362:416-26.*
10. *Leist TP, Comi G, Cree AB, et al. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. Lancet Neurol 2014; 13:257-67.*
11. *Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med 1017; 376:221-34.*
12. *Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2017; 376:209-20.*

OBVLADOVANJE SIMPTOMOV PRI MULTIPLI SKLEROZI

SYMPTOMS CONTROL IN MULTIPLE SCLEROSIS

AVTOR / AUTHOR:
Klavdija Stare, mag. farm.

Univerzitetni Rehabilitacijski Inštitut URI-Soča, Lekarna Linhartova 51, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: klavdija.stare@ir-rs.si

1 UVOD

Primer prikazuje s kakšnimi težavami se soočajo bolniki z multiplo sklerozo (MS) in kakšna orodja imamo v rokah, s katerimi jim lahko pomagamo. Primer nam pomaga globlje razumeti, kaj vse vpliva na učinkovitost zdravljenja z zdravili pri MS.

2 PRIKAZ PRIMERA

Zaradi poslabšanja funkcionalnega stanja ob MS smo konec julija 2017 v našo ustanovo sprejeli 48-letno gospo, ki je bila pri nas prvič na obravnavi že januarja leta 2016. Gospa v zadnjem letu precej težje hodi. Prehodi do 10 m ob opori palice. Pojavile so se ji pekoče bolečine v spodnjih udih. Kadar je utrujena vidi dvojne slike in težje govori. Precej težav ima na kognitivnem področju. Pri odvajanju urina pogosto čuti, da mehurja ni izpraznila, v januarju 2017 pa je prebolela okužbo sečil.

Ob sprejemu je zabeleženo, da prejema fampiridin 10 mg, 2x1 tableto, fingolimod 0,5 mg 1 kapsula na dan, pregabalin 150 mg, 2x1 kapsulo, escitalopram 10 mg, 1 tableto zjutraj, tolterodin 4 mg, 1 tableto zjutraj.

MS ima diagnosticirano od leta 2004, s prvim zagonom po rojstvu hčerke. Takrat so bile težave predvsem z govorom, požiranjem ter slabšim vidom na desno oko. Težave z odvajanjem vode so se začele že pred letom 2004. Od leta 2011 dalje je imela več zagonov, ki so se kazali s poslabšanjem hoje in ravnotežja, slabšo koordinacijo ter težavami z odvajanjem vode. V družini je imel MS tudi njen stric.

ALI STE VEDELI?

- Da se pri pacientih z MS primarno ukvarjamo s fizičnim zdravjem, psihično pa je pogosto prezrto.
- Da negativno čustvovanje (strah, skrbi) lahko povzroča okrepljeno fizično bolečino in utrudljivost, zato je pomemben multidisciplinaren pristop za lajšanje bolečine.
- Da redna fizična aktivnost in krepitev psihičnega zdravja zmanjša tveganje za depresijo.
- Da pijača s CO2 lahko poveča pogostost odvajanja vode, nikotin pa draži mehur in zato poslabša simptomatiko pri motnjah zadrževanja urina

3 DISKUSIJA

Multipla skleroza je vnetna in degenerativna bolezen, pri kateri propada mielinska ovojnica celotnega centralnega živčnega sistema (CŽS) (1). Enoznačnega ali jasnega vzroka za nastanek ni. Možni faktorji, ki lahko pospešijo oz. sprožijo nastanek bolezni, so lahko resen psihični stres, dedna predispozicija, cepljenje, okužbe in pomanjkanje izpostavljenosti sončni svetlobi (2). Bolezenski proces MS je običajno pogosto napredujoč, nepredvidljiv in med posamezniki zelo variira (1). Spekter procesa bolezni se lahko kaže s simp-

tomi, ki so popolnoma reverzibilni in se pojavljajo na več deset let, do pogostejših, resnejših, ki se pojavljajo tedensko, dnevno in so lahko usodni. Skoraj vsi bolniki pa se soočajo z bolj ali manj resnimi funkcionalnimi okvarami (2).

3.1 MULTIPLA SKLEROZA V OBLIKI SIMPTOMOV

Bolezenski znaki se kažejo s simptomatiko zaradi okvar živčevja.

Pogosti znaki in simptomi vključujejo senzorične motnje, med njimi motnje vida, dvojni vid vse do slepote, zmanjšan občutek za hlad. Motorične in mišične motnje se kažejo s šibkostjo, motnjami v ravnotežju, spremenjeno držo, tipičnim tremorjem, zmanjšano fino motoriko, paralizo, spastičnostjo, vse do ataksije s priklenjenostjo na posteljo. Pojavijo se lahko motnje govora z dizartrijo, motnje v delovanju mehurja in rektuma, spolna disfunkcija, utrujenost, depresija, čustvena labilnost in kognitivna oškodovanost (3).

Pri gospe se že kažejo simptomi prizadetega večjega dela živčnega sistema. Prizadetost osrednjega živčevja se kaže s slabšim vidom in oteženim požiranjem. Povečan ima mišični tonus, zmanjšano moč mišic ter hitro utrudljivost. Težje ohranja pozornost, proces mišljenja pa je že upočasnjen in okvarjen. Gospa pove, da ima včasih, ko je pod stresom, težavo že z osnovnimi matematičnimi funkcijami (računanjem – seštevanje do 10). Psiholog opazi, da zaradi nezmožnosti, a močne težnje po visoki storilnosti, ki ji predstavlja osebno potrditev in vzbuja občutek pomembnosti, postaja tesnobna in disforična. Gospa pove, da bolezni še ni sprejela, da opravil ne zmore opraviti tako kot včasih. Trenutno svoje čustveno stanje opisuje kot »da je skregana sama s seboj«. Utrudi jo misel na bolezen ter predčasna upokojitev in nezmožnost za delo. Pomiri se, ko gre ven v naravo. Gospa sicer že več kot 1 leto jemlje antidepresiv escitalopram, vendar sprememb od začetka zdravljenja ni opazila.

Zaradi hitre utrudljivosti ji je zdravnica ob prihodu znova predpisala amantadin 2x100 mg, ki ga je pri zadnjem sprejemu že jemala in opažala izboljšanje. Po odpustu je z amantadinom nadaljevala le 1 mesec, nato se je po njenih besedah izgubil. S fampiridinom 10 mg, ki je bil uveden hkrati z amantadinom, pa je nadaljevala, saj občuti večjo stabilnost.

3.1.1 UTRUDLJIVOST

Utrudljivost je eden pogostejših simptomov oseb z MS. Je večplasten simptom, na katerega vpliva veliko dejavnikov, kot so motnje razpoloženja, ritem spanja, nespečnost, povišana temperatura, okužbe, bolezni ščitnice in nekatera zdravila (zdravila za zmanjšanje spastičnosti, triciklični antidepresivi, benzodiazepini, antiepileptična zdravila itn.) (4).

Bolniki z MS se soočajo še s posebno "vrsto" utrudljivosti, ki je posebno značilna za MS. Ta se pojavlja dnevno, že zgodaj zjutraj, ne glede na to, kako dober je spanec, stopnjuje se ob fizični aktivnosti, stresni situaciji ter tekom dneva (hujša je popoldan). Običajno je težje oblike od običajne utrujenosti.

Gospa pravi, da s spanjem nima težav. Pri tem ji lahko pomaga tudi pregabalin, ki ima poleg lajšanja nevropatske bolečine tudi anksiolitični učinek, a ji po drugi strani čez dan povzroča dodatno utrujenost (5).

Zdravljenje utrudljivosti zahteva multidisciplinaren pristop, upoštevajoč dejavnike, ki prispevajo k nastanku utrudljivosti (6). Pomembno vlogo pri obravnavi imajo programi obvladovanja utrudljivosti (5). Zelo pomembni sta vedenjska in socialna obravnava ter terapija. Na trgu trenutno še ni registriranih zdravil z indikacijo za lajšanje utrudljivosti pri MS. Neodobreno (off label) se uporabljata amantadin in modafinil (6), ki sta tudi vključena v NICE smernice, z opozorilom, da zdravilo še ni registrirano za takšno indikacijo, zato mora predpisovalec pri tem prevzeti popolno odgovornost (7), saj so si dokazi glede učinkovitosti amantadina in modafinila nasprotujoči (8). Pogosti neželeni učinki amantadina so nemir, nespečnost, nočne more in značilne kožne spremembe (9)

Nefarmakološki ukrepi kažejo močnejše učinke pri lajšanju utrudljivosti v primerjavi z zdravili (8). Pri bolnikih z utrudljivostjo, vezano na depresijo, so terapija izbora antidepresivi (6). Tudi fampiridin, ki se uporablja za izboljšanje hoje, zaradi nespecifičnega vpliva na centralno prevodnost, lahko izboljša utrudljivost (4).

3.1.2 BOLEČINA

Gospa ima težave tudi z bolečino v nogah, ki jo opiše, kot da bi se opekla z baklo čez stopalo. Jemanje pregabalina ji ne pomaga. Po višjih odmerkih pa izgubi občutek prizemljenosti, počuti se preveč mehko, kot da bi lebdela nad tlemi. Občasno jo skrivi v hrbtu, tako da vzdržen položaj išče v upognjenem hrbtu. Da se lahko vzravna mora vzeti ketoprofen, ki ga je pred kratkim osebni zdravnik zamenjal za naproksen.

Bolečina pri MS je povezana z demielinizacijskim procesom neposredno in kot posledica vseh procesov vključenih v MS. Lahko je tudi posledica neželenih učinkov, zdravil za MS (10).

Večina bolnikov, ki jemljejo glatiramer acetat in fingolimod, imajo zraven predpisan še nesteroidni antirevmatik (NSAID), saj imajo pogosto bolečine v križu in sklepih. Glede na farmakovigilančne podatke je pri fingolimodu 12% in pri glatiramer acetatu 8% vseh poročanih NUZ povezanih z mišično-skeletnim tkivom, od tega gre največkrat za bolečine v križu, mišične spazme, bolečine v okončinah, mišično šibkost in artralgijo (11). Pomembno na bolečino vplivajo tudi psihosocialni faktorji. Način soočanja z boleznijo, podpora družine, anksioznost in depresija imajo na zaznavo bolečine večji vpliv kot katerikoli drugi faktor (12). Gospa ima s tem precej težav, saj ne sprejema svoje bolezni (MS) in zdravil, ki jih mora jemati zaradi bolezni.

Razvijanje močnih sposobnosti spoprijemanja z boleznijo že v zgodnjem poteku in spodbujanje dobrih odnosov, zmanjša možnost nastanka bolečine in depresijo. Z biopsihosocialnim modelom zdravljenja bolečine se prepoznava povezavo telesa in uma, zato ta načinom lajšanja bolečine prednostno obranava obnavljanje telesnih funkcij (kognitivne terapije, fizična aktivacija) kot pa le brisanje bolečine (12).

Pri farmakološkem zdravljenju nevropatske bolečine so zdravila prvega izbora inhibitorji privzema serotonina in noradrenalina (duloksetin), antiepileptiki (gabapentin, pregabalin) in triciklični antidepresivi (amitriptilin). V primeru, da zdravila prvega izbora niso učinkovita je možno bolečino lajšati s dermalnimi obliži (kapsaicin v visokih koncentracijah, lidokain) in opioidnimi analgetiki (tramadol) (12). Tudi kanabinoidi imajo dokazano statistično značilno učinkovitost pri lajšanju bolečine (13).

Pogosto se predpisujejo tudi kombinacije zdravil, ki se jih poslužimo, ko prvotna terapija ni zadosti učinkovita. Pacienti kombinacije lahko bolje prenašajo, saj se praviloma posamezne učinkovine v kombinaciji uporabljajo v nižjih odmerkih in imajo zato manj neželenih učinkov. Klinična in stroškovna učinkovitost takšnega pristopa je zaenkrat še vprašljiva, saj za to še ni dovolj dokazov (14).

3.1.3 TEŽAVE S SEČILI

Gospa je prve težave zaznala z odvajanjem vode. Zelo pogosto je morala na stranišče, zato je omejevala vnos tekočine in ostajala doma. Opazila je tudi, da po pijači, ki vsebuje ogljikov dioksid (gazirana pijača) pogosteje odvaja vodo. Pomaga si s tolterodinom, včasih vzame tudi 2 tableti in opazi izboljšanje.

Motnje mokrenja so prisotne pri 75% oseb z MS. Prisotne so tako motnje shranjevanja kot motnje praznjenja seča. Frekvenca, urgenca, urgentna inkontinenca in pogoste nočne mikcije, so najpogostejši simptomi motenj shranjevanja seča. Motnje praznjenja se kažejo kot počasnost pri začenjanju mokrenja, slab curek in kot občutek nepopolnega izpraznjenja mehurja. Zdravljenje prekomerno aktivnega mehurja pričnemo z zdravili, ki imajo antiholinergično delovanje. Zdravljenje z antiholinergiki pa po drugi strani lahko povzroči oz. pospeši zastoj seča v mehurju, zaradi česar se morajo bolniki priučiti intermitentne samokateterizacije (4). Prav tako pa lahko povzročijo poslabšanje kognitivne funkcije (15).

Za zdravljenje nočne enureze se uporablja tudi sintetični analog antidiuretičnega hormona dezmopresin, ki ga kot pršilo apliciramo v nos pred spanjem (1 do 2 vpiha) (6).

3.1.4 OBVLADOVANJE MULTIPLE SKLEROZE

Gospa je začela s terapijo z zdravilom glatiramer acetat, ki ga je jemala 4 leta, vendar ni bilo opaziti izboljšanja. Od julija 2015 se zdravi s fingolimodom, kateremu pa pacientka ne pripisuje učinka upočasnjevanja napredovanja MS. Občuti le občasno razbijanje srca. Upočasnjeno bitje srca (bradikardija) je resen in pogost neželen učinek fingolimoda, kar lahko povzroči vrtoglavico, utrujenost in palpitacije. Bradikardija lahko izzove in poveča podaljšan QT interval in Torsade de Pointes (16)

Fingolimod poveča tudi verjetnost za okužbo, lahko pride do poslabšanja pljučne funkcije, povzroči lahko makularni edem, ter vpliva na jetrne encime. Bolniki, ki jemljejo fingolimod, morajo zato obvestiti zdravnika v primeru znakov in simptomov okužbe, saj obstaja nevarnost za pojav življenjsko ogrožajočih okužb, v primeru simptomov poslabšanja pljučne kapacitete morajo na pregled k pulmologu, pred in 3-4 mesece po začetku jemanja pa morajo opraviti pregled pri oftalmologu (17). Gospa pravi, da ji kri redno spremljajo in po njenih besedah ima jetrne encime na spodnji meji. V primeru, da pride do jetrne poškodbe, se mora glede na SPC zdravilo ukiniti.

Zdravilo fingolimod in nekatera druga zdravila za MS predstavljajo tudi tveganje za plod (17). Med terapijo z zdravili za MS zanositev ni priporočljiva. Fingolimod, dimetil fumarat in teriflunomid so teratogeni (18). Gospa zato jemlje kontracepcijsko zdravilo etinilestradiol/drospirenon. Uporaba kombinirane hormonske kontracepcije poveča tveganje za poslabšanje in napredovanje MS, zaradi slabše mobilnosti pa je povečana tudi verjetnost za venske tromboembolizeme (16). Zaradi potencialnega škodljivega učinka hormonske kontracepcije je potrebna posebna previdnost pri predpisovanju bolnicam z MS. Glede na raziskave je varnejša ne-hormonska kontracepcija, kot npr. bakreni maternični vložek (IUV) (19).

Preglednica 1. Farmakološko in nefarmakološko zdravljenje simptomov MS (4, 20)

SIMPTOM	FARMAKOLOŠKO ZDRAVLJNJE		NEFARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE
spastičnost	zdravilo prvega izbora: baklofen in tizanidin	druga zdravila: diazepam (redko), intratekalna aplikacija baklofena, kanabinoidi	nevrofizioterapija, kirurško zdravljenje (redko), raztezanje mišic, ustrezna drža
nevropatska bolečina in nevralgija	selektivnimi zaviralci privzema serotonina in noradrenalina (duloksetin), antiepileptična zdravila (pregabalin, gabapentin, karbamazepin), tricikličnimi antidepresivi (amitriptilin)		kognitivno-vedenjska psihoterapija, fizična vadba (lahka, raztezne vaje, joga tai-chi) fizioterapija, TENS, hladni, topli obkladki, akupunktura, aromaterapija, relaksacija
ataksija, tremor	neuspešno		rehabilitacija in kompenzatorne strategije (uteži, hoja, posebna oblačila, pripimočki za hojo)
utrudljivost	modafinil, amantadin, fampiridin		programi obvladovanja utrudljivosti, zadosti spanjaregulacija toplote, obvladovanje stresa, sproščanje, prehrana
depresija	selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI), selektivni zaviralci privzema serotonina in noradrenalina (SNRI), tricikličnimi antidepresivi (TCA)		kognitivno-vedenjska psihoterapija, vadba, obvladovanje stresa, zadosti spanja, sproščanje
urgentne mikcije	zdravilo prvega izbora: antiholinergiki (lahko povzročajo zastoj seča v mehurju)	druga zdravila; antidiuretični hormon desmopresin, injekcija botulin toksina v detruzor	vaje za krepitev pelvičnih mišic, izogibanje zaprtjaživčno mišična stimulacija, samokateterizacija, pijača, nikotin (draži mehur)
težave z odvajanjem blata	odvajala		sprememba življenjskih navad (hidracija, prehrana), abdominalni-diafragmalni trening, urjenje mišic medeničnega dna, abdominalna masaža
težave s spolnostjo	zdravimo spastičnost, utrujenost in urinarno disfunkcijo, bolečino, inhibitorji fosfodiesteraze tipa 5		svetovanje, ki zmanjša nelagodje, psihološka podpora

4 UKREPANJE S SVETOVANJEM

Zdravnika sem obvestila, da gospa doma jemlje tudi ketoprofen oziroma ga skuša nadomeščati z naproksenom, ter o jemanju kombinirane kontracepcije. Povem tudi, da odmerek tolterodin večkrat poveča na 2 tableti.

Glede na slab odziv na pregabalin in neprenašanje višjih odmerkov, sem zdravnici predlagala postopno zniževanje odmerka za 25 mg na 3 dni s spremljanjem in ocenjevanjem bolečine (ocena učinkovitosti zdravljenja). V primeru, da se občutek bolečine ne poveča, bi bilo smiselno zdravilo ukiniti. Zdravnica se je s tem strinjala, je pa poudarila, da bolniki z MS radi podcenjujejo učinke zdravil.

Med zdravili, ki jih jemlje, Stockley's Interactions Checker opozori na X-interakcijo (življenjsko ogrožajoča) med tolterodinom in escitalopramom, ki lahko podaljšata QT-interval. Med fingolimodom, escitalopramom in tolterodinom pa je D-tip interakcija (potrebna prilagoditev). Fingolimod lahko povzroči bradikardijo, ki v kombinaciji z escitalopramom in tolterodinom poveča tveganje za podaljšanje QT intervala in tako poveča tveganje za pojav življenjsko ogrožajočih aritmij (16, 21, 22).Pri pregledu interakcij z Lexicomp, pa je pomembnost interakcije med escitalopramom in fingolimodom, escitalopramom in tolterodinom stopnje C in med fingolimodom in tolterodinom stopnje B. Zaradi varnosti sem pri obravnavi primera upoštevala rezultat interakcij baze Stockley, ki pokaže, da je interakcija klinično pomembna.

Glede na interakcije med zdravili in občutkom občasnega razbijanja srca je smiselno ovrednotiti koristi nadaljevanja terapije z escitalopramom, saj gospa od začetka terapije ne občuti izboljšanja. Za gospo bi bila primernejša redna psihoterapevtska obravnava. V kolikor je antidepresiv potreben, je boljša izbira zaviralec privzema serotonina in noradrenalina, npr. duloksetin, ki se lahko uporablja tudi v terapiji nevropatske bolečine. V tem primeru bi pregabalin lahko ukinili, saj je po besedah gospe pri njej zdravilo neučinkovito.

Potrebno bi bilo tudi posneti EKG z namenom preveriti dolžino QT intervala in opozoriti gospo, da ne sme prekoračiti dnevnega odmerjanja tolterodina 4 mg, saj s tem poveča tveganje za neželene učinke, predvsem na srce.

Bolnica ne jemlje drugih zdravil ali prehranskih dopolnil. Pekoč občutek v nogah si skuša lajšati s hlajenjem, ki sicer pomaga a le za kratek čas. Svetujem ji, da si doma lahko pomaga z masažo nog z uporabo terapevtskih masažnih gelov, ki hladijo ali grejejo – izbere naj tistega, ki ji bo bolj pomagal. Pomembno je tudi, da se izogiba alkoholu in kavi, saj lahko substance s stimulirajočim učinkom pospešijo zagon bolezni (23).

5 ZAKLJUČEK

Obravnava bolnikov z multiplo sklerozo je kompleksna, pri kateri samo sledenje smernicam za farmakološko zdravljenje z zdravili pogosto ne zadošča, saj psihična komponenta igra ključno vlogo. Pri obravnavi takšnih bolnikov je nujno pomemben multidisciplinaren pristop, ki vključuje zdravnika, fizioterapevta, delovnega terapevta, logopeda, psihologa, farmacevta in navsezadnje sodelovanje bolnika. V naši ustanovi sta v terapiji bolnikov v letošnjem letu najpogosteje zastopani zdravili fampiridin in holekalciferol (okoli 36%), manj pa fingolimod, teriflunomid, dimetilfumarat, glatiramer acetat, interferon beta-1a in D-vit z visokimi odmerki (10.000 i.e/dan) (približno enako zastopani - 7%). Veliko bolnikov nima predpisanih zdravil za MS (okoli 27%). Nekatera zdravila za MS povzročajo bolečine v mišicah in križu, glavobol in anksioznost, zato bolniki pogosto jemljejo še NSAID in benzodiazepine za pomiritev. Vse več se tudi pojavljajo bolniki, ki pod nadzorom zdravnkov iz tujine jemljejo visoke odmerke vitamina D (10000 i.e na dan).

6 VIRI

1. *Huntley A, Ernst E. Complementary and alternative therapies for treating multiple sclerosis symptoms: a systematic review. Complementary Therapies in Medicine 2000; 8 (2): 97-105.*
2. *Anthropsophical Treatment for Multiple Sclerosis. http://www.anthromed.org/Article.aspx?artpk=22. Dostopano: 12.7.2017.*
3. *Havrdova E, Preiningerova JL. Symptoms and diagnosis of multiple sclerosis. Personalized Management of Multiple Sclerosis 2013; 36–48.*
4. *Ferjančič M. Smernice za rehabilitacijo bolnikov z multiplo sklerozo. Rehabilitacija 2014; 13 (1): 77-83.*
5. *Holsboer-Trachsler E, Prieto R. Effects of pregabalin on sleep in generalized anxiety disorder. Int J Neuropsychopharmacol 2013; 16 (4): 925-36.*
6. *Združenje multiple skleroze Slovenije. http://www.zdruzenje-ms.si/zdravljenje-multiple-skleroze/. Dostopano: 12.7.2017.*
7. *NICE: Multiple sclerosis in adults: Management https://www.nice.org.uk/guidance/cg186/chapter/1-recommendations. Dostopano 5.9.2017.*

8. Khan F, Amatya B, Galea M. Management of Fatigue in Persons with Multiple Sclerosis. Frontiers in Neurology 2014; 5:177.
9. MS Australia. Management of complex symptoms in multiple sclerosis (MS). Practice for health professionals 2009.
10. Fiest KM, Fisk JD, Patten SB., et.al. Comorbidity is associated with pain-related activity limitations in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis and Related Disorders 2015; 4 (5): 470-476.
11. ViggiAccess. http://www.vigiaccess.org/. Dostopano: 12.7.2017.
12. Heidi M. Pain in Multiple Sclerosis. Clinical Bulletin 2016; Information for Health Professionals MS National Multiple Sclerosis society.
13. MS Australia. Pain and multiple sclerosis (MS). Practice for health professionals 2009. https://www.msaustralia.org.au/about-ms/ms-practice. Dostopano: 30.7.2017.
14. NICE National Institute for Health and Care Exellence. https://www.nice.org.uk/guidance/cg173. Dostopano: 30.7.2017.
15. Cruce R, Vosoughi R, S. Freedman M. Cognitive impact of anticholinergic medication in MS: Adding insult to injury? Multiple Sclerosis and Related Disorders 2012; 1 (4): 156-161.
16. Furushima H, Niwano S, Chinushi M, et al. Relation between bradycardia dependent long QT syndrome and QT prolongation by disopyramide in humans. Heart 1998; 79:56-58.
17. FDA U.S. Food & Drug administration. https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm284240.htm. Dostopano: 5.8.2017.
18. Houtchens MK, Zapata LB, Curtis KM, Whiteman MK. Contraception for women with multiple sclerosis: Guidance for healthcare providers. Multiple Sclerosis Journal 2017; 23 (6): 757 – 764.
19. Türkyılmaz E, Yıldırım M, Avşar AFY. Multiple sclerosis; a disease of reproductive-aged women and the dilemma involving contraceptive methods. Journal of the Turkish German Gynecological Association 2015;16 (1): 49-53.
20. Multiple Sclerosis Trust. https://www.mstrust.org.uk/a-z. Dostopano: 5.8.2017.
21. MedicinesComplete, Stockley's Interactions Checker. Dostopano 2.9.2017. https://www.medicinescomplete.com/mc/stockley/current/x24-5055.htm
22. Centralna Baza Zdravil (CBZ). Cipralex® SmPC. Dostopano: 14.9.2017. http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search?SearchView&Query=(%5BTXIMELAS1%5D=_cipralex*)&SearchOrder=4&SearchMax=301.
23. D'hooghe MB, Haentjens P, Nagels G, De Keyser J. Alcohol, coffee, fish, smoking and disease progression in multiple sclerosis. Eur J Neurol 2012; 19 (4): 616-24.

MONOKLONSKA PROTITELESA: KAKO NAPREJ?

MONOCLONAL ANTIBODIES: WHAT 'S NEXT?

AVTOR / AUTHOR:
dr. Gašper Marc, mag. farm.

ROCHE farmacevtska družba d.o.o.
Vodovodna cesta 109, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: gasper.marc@roche.com

POVZETEK

Čeprav se biološka zdravila uporabljajo že dlje časa, pa se z novimi učinkovinami odpirajo povsem nove možnosti zdravljenja.

Razvoj molekulske biologije je omogočil vpogled v številne biološke procese na molekulskem nivoju in s tem odprl pot za racionalno načrtovanje novih zdravilnih učinkovin s ciljanim delovanjem. Sočasno je hiter razvoj biotehnoloških metod omogočil pripravo kompleksnih struktur kot so npr. monoklonska protitelesa in modifikacije njihovih struktur.

Skupina biotehnoloških zdravil, ki je v zadnjem obdobju doživela najbolj dinamičen razvoj, so prav gotovo monoklonska protitelesa. V dveh desetletjih so v klinično prakso vpeljali že več kot 50 različnih učinkovin iz te skupine, ki so pomembno izboljšali izide zdravljenja, še zlasti na področju rakavih in avtoimunskih bolezni. V razvoju so številne nove učinkovine, z sočasnim delovanjem na več celičnih tarč in z izboljšanimi lastnostmi.

KLJUČNE BESEDE:
Biološka zdravila, monoklonska protitelesa, konjugirana protitelesa, bispecifična protitelesa

ABSTRACT

Biologicals have been present in clinical practice for years, but new agents of this class have introduced new therapeutic options and significantly improved clinical outcomes.

Advances in molecular biology enabled insight in many biological processes on molecular level and enabled rational drug design for targeted therapies. At the same time, very intensive development of biotechnology enabled preparation of complex structures like monoclonal antibodies and modification of their structure.

Among different biologicals, monoclonal antibodies have grown into one of the most dynamic groups of biological. In two decades more than 50 different monoclonal antibodies were introduced as therapeutic agents that have significantly improved treatment outcomes in different areas, especially in cancer treatment and autoimmune diseases. New therapeutic agents acting on multiple cell targets and with improved properties are in development.

KEY WORDS:
Biologicals, monoclonal antibodies, antibody conjugates, bispecific antibodies

1 UVOD

Uvajanje terapevtskih monoklonskih protiteles v klinično prakso na prelomu tisočletja je izzvalo veliko zanimanje tako strokovne kot tudi drugih javnosti. Sočasno se je termin »biološka zdravila« pričel uporabljati tudi izven farmacevtskih krogov. Zdi se, da v klinični medicini najprej v onkologiji, kjer je označeval le rekombinantna monoklonska protitelesa kot povsem nov tip učinkovin v primerjavi s klasičnimi kemoterapevtiki. Sledila je hitra širitev tudi na druga klinična področja.

Izraz »biološka zdravila« je sicer opredeljen v 6. členu Zakona o zdravilih in zajema širok nabor učinkovin, ki so biološkega izvora ali pa pridobljene s postopkom, ki vključuje biološke sisteme (1). Opredelitev bioloških zdravil in njihova klasifikacija je tako osnovana predvsem na izvoru oz. načinu pridobivanja, v precej manjši meri pa na strukturnih, farmacevtskih ali kliničnih lastnostih. Veliko večino danes klinično aktualnih protiteles tako uvrščamo med rekombinantna biotehnološka zdravila, kamor spadajo tudi sodobni

terapevtski proteini, kot so npr. epoetini, interferoni, rastni dejavniki ipd. (2).
Razvoj molekulske biologije, biotehnologije in drugih ved pa v ospredje vse bolj postavlja nove terapevtske pristope, kot so npr. zdravila za gensko zdravljenje, ki jih tudi uvrščamo med biološka zdravila (2). Pričakujemo lahko, da se bo zelo splošni izraz »biološka zdravila« v številnih okoljih še naprej uporabljal za nove pripravke iz te skupine, še posebej, če bo šlo za nove načine delovanja oz. nova prijemališča.

2 »KLASIČNA« MONOKLONSKA PROTITELESA

Razvoj rekombinantnih tehnologij je v zadnji četrtini 20. stoletja omogočil dva izjemno pomembna farmakoterapevtska preboja. Najprej na področju substitucijskega zdravljenja z učinkovinami kot so inzulin, eritropoetin (oz. epoetini), dejavnik VIII in drugimi terapevtskimi proteini, npr. interferoni. Tehnologija rekombinantne DNA je omogočila pripravo bistveno homogenejših in čistejših pripravkov kot prej uporabljene metode izolacije iz različnih človeških ali živalskih tkiv. Hkrati je še vedno edina tehnologija, ki lahko zagotavlja potrebne količine tovrstnih učinkovin.
Z racionalnim načrtovanjem zdravilnih učinkovin so uspeli pripraviti različne analoge z izboljšanimi farmakokinetičnimi lastnostmi. V klinično prakso so bili uvedeni analogi z dolgotrajnejšim delovanjem, ki omogočajo enkrat tedensko ali celo enkrat mesečno dajanje zdravila. Še vedno pa so nove učinkovine delovale z istimi mehanizmi in na iste tarče molekule.
Z vedno večjim spoznavanjem in razumevanjem signalnih poti v celicah so znanstveniki identificirali tudi nove potencialne tarče. Za številne so ugotovili, da so proteinske narave in da lahko delujejo kot antigeni. To pomeni, da jih je mogoče specifično blokirati z že desetletja znano imunsko reakcijo med antigenom in protitelesom. Nadaljnji razvoj je pripeljal do koncepta monoklonskih protiteles – imunoglobulinov, pridobljenih iz celičnega klona, ki se specifično vežejo le z enim antigenom. Njihovo pripravo je kot prva omogočila metoda hibridomske tehnologije Köhlerja in Milsteina (3), za katero sta leta 1984 prejela Nobelovo nagrado.
V naslednjih letih so sledile številne tehnološke izboljšave. Postopek priprave so močno nadgradili z uvedbo rekombinantnih tehnik.
Monoklonska protitelesa prve generacije, pripravljena s hibridomsko tehnologijo, so bila mišja (murinska) in pri testiranjih so se pokazale nekatere pomanjkljivosti. Veliko težavo je predstavljala imunogenost, ki se je izražala z različnimi alergijskimi reakcijami. Mišja protitelesa so sama delovala kot antigeni in organizem se je odzval s tvorbo humanih protiteles nanje.
Z uporabo rekombinantne tehnologije so posamezne dele mišje imunoglobulinske molekule zamenjali z ustreznimi deli človeškega protitelesa. Najprej so na ta način pripravili t.i. himerna protitelesa, pri katerih delež mišje aminokislinske sestave znaša okoli 30%. Sledila so humanizirana protitelesa, pri katerih delež mišje aminokislinske sestave znaša manj kot 10 % in nazadnje človeška, pri katerih aminokislinska sestava v celoti ustreza človeškemu proteinu. Dandanes so v klinični uporabi večinoma humanizirana ali človeška protitelesa.
V Evropi so so bila prva uvedena v drugi polovici devetdesetih let, nato pa se je njihovo število hitro povečevalo. Do leta 2010 je naraslo na več kot 20, v letošnjem letu pa že na 49 originatorskih (4), s tem, da se je njihovo število v zadnjih petih letih podvojilo.
Med indikacijami za uporabo monoklonskih protiteles prevladujejo različne rakave in imunske vnetne bolezni, kot so revmatoidni artritis, luskavica, Crohnova bolezen, ulcerozni kolitis, multipla skleroza. Uvedba terapetskih protiteles je pri številnih obolenjih pomembno izboljšala rezultate zdravljenja in hkrati še dodatno spodbudila razvoj. Raziskovalci načrtujejo protitelesa za nove tarče in jih razvijajo za nove indikacije, hkrati pa uvajajo nove koncepte, s katerimi želijo izboljšati njihove lastnosti. Ključni izzivi, s katerimi se srečujejo, so:

- terapevtska učinkovitost, kjer se veliko pričakuje od kombiniranega delovanja (konjugirana in bispecifična protitelesa);
- izboljšana stabilnost, s čimer bi močno poenostavili rokovanje, izboljšali varnost in ki bi omogočala nove formulacije;
- farmakokinetične lastnosti, s katerimi bi poenostavili in vpeljali bolniku prijaznejše načine aplikacije.

3 KONJUGIRANA PROTITELESA

Učinkovitost zdravljenja s protitelesi lahko povečamo tako, da nanje vežemo dodatne učinkovine in jih tako uporabimo

kot transportni sistem. Koncept konjugacije je pravzaprav precej starejši, kot so terapevtska protitelesa, saj ga nekateri pripisujejo že Paulu Erlichu na začetku prejšnjega stoletja (5, 6).

V številnih primerih uporabo učinkovine močno omejuje njena toksičnost. To je tudi osnovna pomanjkljivost in omejitev mnogih kemoterapevtikov. Kljub številnim poskusom izboljšanja njihovega farmakoterapijskega profila z usmerjanjem na tumorske celice, do pravega preboja v klinični praksi ni prišlo. Z uspešnim razvojem terapevtskih protiteles se je zanimanje za njihovo pripravo močno povečalo.

Načrtovanje konjugiranih protiteles je zapleteno in zahtevno. Strukturo sestavljajo trije osnovni elementi: protitelo, citotoksični del in povezovalni element med njima. Vsi trije vplivajo na učinkovitost in neželene učinke konjugata. Protitelo mora biti usmerjeno na tarčno mesto, specifično za tumorske celice. Ustrezno izbrana tarča je predpogoj za selektiven transport na mesto delovanja. Citotoksična učinkovina mora izkazovati visoko stopnjo delovanja proti tumorskim celicam, kar je med drugim odvisno tudi od vrste tumorja. Transportne kapacitete protitelesa so omejene. Običajno se na posamezno protitelo vežejo tri do štiri molekule citotoksične učinkovine, kar pomeni, da mora le-ta učinkovati v pikomolarnih koncentracijah (7).

Tudi vloga povezovalnega elementa je ključna za delovanje konjugata. Načrtujemo ga tako, da sta protitelo in citotoksična učinkovina nanj vezani s kovalentno vezjo, ki mora zagotavljati primerno stabilnost. Po aplikaciji se konjugat distribuira s krvnim obtokom do rakavih celic, kjer se veže na tarčno molekulo. Med distribucijo ne sme priti do predčasnega sproščanja citotoksične učinkovine, zaradi česar bi lahko prišlo do neželenega delovanja na zdrave celice. Raziskovalci so razvili različne kemične strukture, pri katerih kovalentno vez cepijo intracelularni proteazni encimi, kot je npr. katepsin B (6). Na ta način pride do sproščanja citotoksične učinkovine znotraj tumorske celice. Zagotavljanje nadzorovanega sproščanja se je pokazalo kot zelo zahtevno. Leta 2000 je FDA odobrila prvo konjugirano protitelo, gemtuzumab ozogamicin in sicer za zdravljenje akutne mieloične levkemije. Spremljanje varnosti je kazalo na težave, ki so jih povezovali z nenačrtovanim sproščanjem citotoksičnega kaliheamicina v krvnem obtoku (8). V primerjavi s standardnim kemoterapevtskim zdravljenjem so zaznali večje število resnih neželenih dogodkov, tudi smrti. Poleg tega zdravilo v običajni klinični praksi ni izkazovalo pričakovane učinkovitosti, zato ga je imetnik dovoljenja leta 2010 umaknil iz uporabe. Vendar so raziskovalci z raziskavami nadaljevali in ugotovili, da s spremembo odmerjanja in kemoterapevtske sheme lahko izboljšajo varnost in učinkovitost. Pred kratkim, letošnjega 1.septembra, je FDA gemtuzumab ozogamicin ponovno registrirala s spremenjenim režimom odmerjanja in izborom bolnikov (9).

FDA in EMA sta odobrila še dve novi tovrstni zdravili in sicer bretuksimab vedotin (za zdravljenje ne-Hodgkinovega limfoma) in trastuzumab emtanzin (za zdravljenje metastatskega raka dojk). V eni izmed novejših objav so pred kratkim predstavili okoli 40 različnih konjugatov v različnih fazah kliničnega testiranja (10). Ocenjujejo, da se je v kliničnem testiranju več kot 60 novih kandidatov konjugiranih protiteles (7).

Posebno podskupino predstavljajo konjugati protiteles z radioizotopi. Gre za kombinacijo farmako- in radioterapije. Na terapevtsko protitelo je vezan radioaktivni izotop kot vir sevanja. Protitelo deluje na izbrano tarčo na rakavi celici in hkrati transportira vir sevanja v njeno neposredno bližino. Trenutno je odobreno za klinično uporabo le eno, ibritumomab tiuksetan, ki je proti- CD20 protitelo z ^{90}Y kot virom β sevanja. (11).

Iz skupine konjugatov se v prihodnosti nadejamo novih uspešnih učinkovin, čeprav se zdi, da je zaenkrat njihov domet omejen na optimizacijo učinkov. V konjugiranem delu je pozornost raziskovalcev večinoma usmerjena na citotoksične učinkovine in s tem na področje rakavih bolezni. Raziskovalci upajo, da bodo na ta način omogočili uporabo nekaterih že znanih biološko aktivnih molekul z visoko učinkovitostjo in neprimernim varnostnim profilom. Morebitni uspehi bi močno pospešili raziskave v smeri novih tovrstnih molekul in s tem odprli nove možnosti zdravljenja rakavih bolezni. Pri drugih boleznih zaenkrat ni dosežkov, ki bi že nakazovali vpeljavo v klinična preskušanja.

4 BISPECIFIČNA MONOKLONSKA PROTITELESA

Za številne bolezni danes ugotavljamo, da so pogojene s številnimi dejavniki in da pri njihovem razvoju sodelujejo in se prepletajo različne signalne poti, z različnimi mediatorji in receptorskimi mesti. Pri rakavih boleznih, kjer je ena ključnih težav pojav odpornosti na zdravljenje, različne študije potrjujejo predpostavko, da sočasno delovanje na več tarčnih mest izboljša terapevtsko učinkovitost (12, 13). Raziskovalci so tako razvili skupino bispecifičnih protiteles, ki imajo sposobnost vezave dveh različnih antigenov, kar odpira številne možnosti interakcij (14). Čeprav koncept bispecifičnosti med imunologi ni nov (15), je v praksi zaživel

šele pred leti, ko so uspešno razrešili številne proizvodne težave, nestabilnost in imunogenost tovrstnih molekul.
Na površini iste celice sta lahko prisotna dva različna antigena, ki predstavljata dve različni mesti delovanja. S sočasno uporabo dveh različnih protiteles dosežemo dvojno blokado, od katere pričakujemo večjo klinično učinkovitost. Možna je tudi dvojna blokada dveh različnih vezavnih mest na isti ciljni molekuli. Tak primer predstavlja receptor za humani epidermalni rastni faktor 2 (HER-2), ki ga lahko blokiramo na dveh različnih mestih: na poddomeni IV, kjer deluje trastuzumab in na poddomeni II, kjer deluje pertuzumab. V tem primeru so klinične študije dokazale, da je sočasno zdravljenje z obema učinkovinama uspešnejše. Kombinaciji dveh različnih protiteles se lahko izognemo s pripravo bispecifičnega protitelesa, ki lahko stopa v interakcijo z obema vezavnima mestoma. Pričakujemo, da bo njegov učinek vsaj primerljiv s kombiniranim zdravljenjem. Še pomembnejše je, da bispecifično protitelo lahko stopa v interakcijo z vezavnimi mesti na različnimi celicah in jih s tem poveže (16). Tako se protitelo lahko veže na površino rakave celice in deluje neposredno nanjo, hkrati pa z vezavo na npr. limfocite T le-te približa in usmerja proti rakavi celici (17).
Tak primer bispecifičnega in hkrati trifunkcionalnega protitelesa je katumaksomab, ki so ga raziskovalci razvili za zdravljenje malignega ascitesa pri karcinomih, pozitivnih na EpCAM (18, 19).
Adhezijska molekula epitelijskih celic (EpCAM) je transmembranski protein, ki je pri različnih tumorjih čezmerno izražen in je primerna tarča za delovanje protitelesa na celice epitelijskih karcinomov. S t.i. kvadroma tehnologijo so raziskovalci pripravili bispecifično proti-EpCAM in proti-CD3 protitelo. Z vezavo na EpCAM bispecifično protitelo deluje neposredno na tumorske celice. CD3 domena se nahaja na limfocitih T in katumaksomab z vezavo na to tarčo limfocite T usmeri k rakavim celicam. Dodatna, tretja funkcionalnost pa se nahaja na Fc regiji, kjer preko receptorja Fcγ lahko aktivira še druge imunske celice - makrofage, naravne celice ubijalke ali dendritične celice, ki nato na različne načine učinkujejo na tumorske celice (20).
Leta 2009 je bil katumaksomab prvo bispecifično protitelo, ki je na EMA pridobilo dovoljenje za promet. Učinkovitost katumaksomaba so preskušali tudi pri številnih drugih malignih tumorjih z izraženim EpCAM. Žal se v klinični praksi zdravilo ni uveljavilo, zato je imetnik dovoljenja za promet le-tega pred nedavnim umaknil. Sporočilo na spletni strani EMA navaja komercialne razloge (21).
Trenutno je tako pri EMA kot tudi pri FDA registrirano le eno bispecifično monoklonsko protitelo, blinatumomab, vendar je razvoj v tej skupini izjemno intenziven, z več deset protitelesi v različnih fazah kliničnih preskušanj. Bispecifična protitelesa se razvijajo tudi za neonkološke indikacije kot so revmatoidni artritis, hemofilija, okužbe in starostna degeneracija makule (14, 22).
Posebej zanimiv je razvoj na področju strukturnih modifikacij protiteles, od katerega pričakujemo izboljšavo neugodnih farmakokinetičnih parametrov klasičnih protiteles. Med prve poskuse v tej smeri spadajo fragmenti protiteles, ki so jih v osemdesetih letih pripravili z encimsko razgradnjo in kasneje z rekombinantnimi tehnologijami (23). Osnovni ogrodji oz. t.i. formata iz te skupine sta Fab', ki je enovalentni fragment težke in lahke verige ter $F(ab')_2$, ki je njegov dimerni analog. Še bolj reducirani so fragmenti tipa scFv, ki jih sestavlja le variabilni del težke in lahke verige. Podobno kot v prejšnjem primeru lahko z dimerizacijo pripravimo dvovalentni analog. Z nadaljnjimi povezovanji različnih osnovnih fragmentov so na ta način pripravili več kot 50 različnih formatov (23). Med njimi prevladujejo bispecifični, z oznakami kot so dsDb, DART, BiTE, tandAbs itd. (12). Oznake so kratice, ki večinoma izhajajo iz opisa strukture. Tako npr. z dsDb (=*disulfide bonds Diabody*) opisujemo nekovalentni dimer enoverižnega Fv fragmenta (*Diabody*, Db), ki je dodatno stabiliziran z disulfidnimi povezavami (ds).

5 SKLEP

Pričakujemo lahko, da se bo razvoj učinkovin, ki izhajajo iz strukture protiteles nadaljeval v smeri večvalentnih formatov z izboljšanimi fizikalno-kemičnimi lastnostmi, ki bi pripeljal do pripravkov, stabilnih pri sobni temperaturi in primernih za npr. transdermalno aplikacijo. V naslednjem desetletju namreč pričakujemo tovrstne učinkovine tako pri že obstoječih tudi pri številnih drugih indikacijah, npr. pri kroničnih nevrodegenerativnih boleznih (poleg multiple skleroze, kjer že imamo prve predstavnike, tudi pri Parkinsonovi in Alzheimerjevi bolezni). Tovrstna stanja zahtevajo dolgotrajna zdravljenja in sodelovanje bolnikov, pri čemer klasični parenteralni načini lahko predstavljajo resno oviro.
Po drugi strani utegne razvoj pripeljati tudi do bolj presenetljivih rešitev. Pred kratkim so raziskovalci predstavili rezultate študije na miših s karcinomom, pri katerih so dokazali učinkovito protitumorno delovanje *in vivo* sintetiziranih bispecifičnih protiteles (24). Eksogenemu vnosu protiteles

v organizem so se izognili tako, da so mišim aplicirali spremenjeno mRNA, ki zapisuje ustrezna protitelesa. Če se bo pristop izkazal kot primeren tudi za uporabo na ljudeh, potem bo omogočal, da protitelesa, s katerim želimo bolnika zdraviti, nastajajo kar v njegovem telesu kot rezultat zdravljenja z mRNA, ki ta protitelesa zapisuje.

Ta način prištevamo med gensko zdravljenje, ki ga zakonodaja skupaj s celičnim zdravljenjem in tkivnim inženirstvom uvršča med t.i. napredna zdravljenja. Zdravila za gensko zdravljenje, zdravila za celično zdravljenje in izdelke tkivnega inženirstva (25) nekateri uvrščajo med biološka zdravila. Te skupine so tiste, od katerih v prihodnosti pričakujemo največ.

6 LITERATURA

1. *Zakon o zdravilih (ZZdr-2), UL RS št. 17, 7.3.2014, str. 1894.*
2. *Štrukelj B. Razvoj, delitev in vloga bioloških zdravil. V: Štrukelj B, Kos J. Biološka zdravila: od gena do učinkovine. Slovensko farmacevtsko društvo 2007: 4-24.*
3. *Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature 1975; 256: 495-497.*
4. *Podatki so zajeti iz baze Evropskih javnih poročil o oceni zdravila (EPAR) v obliki Excelove datoteke, ki jo omogoča sistem in naknadno analizirani. Baza je dosegljiva na spletnem naslovu: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 . Dostop: 29-08-2017.*
5. *Schwartz RS. Paul Ehrlich's magic bullets. N Engl J Med 2004, 350: 1079-1080.*
6. *Perez HL; Cardarelli PM; Deshpande S et al. Antibody-drug conjugates: current status and future directions. Drug Discov Today 2014; 19: 869-881.*
7. *Lambert JM, Morris CQ. Antibody–Drug Conjugates (ADCs) for Personalized Treatment of Solid Tumors: A Review. Adv Ther 2017; 34: 1015-1035.*
8. *Gao W., Zhang J, Xiang J et al. Recent Advances in Site Specific Conjugations of Antibody Drug Conjugates. Curr Cancer Drug Targets 2016; 16: 469-79.*
9. *FDA approves Mylotarg for treatment of acute myeloid leukemia. FDA News Release, 1.9.2017. https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm574507.htm. Dostop: 20-09-2017.*
10. *Sau S, Alsaab HA, Kashaw SK et al. Advances in antibody–drug conjugates: A new era of targeted cancer therapy. Drug Discov Today. 2017. http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2017.05.011*
11. *Steiner M, Neri D. Antibody-Radionuclide Conjugates for Cancer Therapy: Historical Considerations and New Trends. Clin Cancer Res 2011; 17: 6406-16.*
12. *Kontermann R. Dual targeting strategies with bispecific antibodies. mAbs 2012; 4: 182-197.*
13. *Demarest SJ, Hariharan K, Dong J. Emerging antibody combinations in oncology. mAbs 2011; 3: 338-351.*
14. *Fan G, Wang Z, Hao M et al. Bispecific antibodies and their applications. J Hematol Oncol. 2015; 8: 130-144.*
15. *Riethmüller G. Symmetry breaking: bispecifc antibodies, the beginnings, and 50 years on. Cancer Immun. 2012; 12: 12-19.*
16. *Rouet R in Christ D. Bispecific antibodies with native chain structure. Nat Biotechnol 2014; 32: 136-137.*
17. *Zhang X, Yang Y, Fan D et al. The Development of bispecific antibodies and their applications in tumor immune escape. Exp Hematol Oncol 2017: 6: 12-18.*
18. *EMA. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000972/human_med_001024.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Dostop: 29-08-2017.*
19. *Heiss MM, Murawa P, Koralewski P e tal. The trifunctional antibody catumaxomab for the treatment of malignant ascites due to epithelial cancer. Int J Cancer 2010; 127: 2209-2221.*
20. *Linke R, Klein A, Seimetz D. Catumaxomab Clinical development and future directions. mAbs 2010; 2: 129-136.*
21. *EMA. Removab: Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union. Public Statement 10. 07. 2017. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/ human/ 000972/ WC500231 226.pdf. Dostop: 29-08-2017.*
22. *Yang F, Wen W, Qui W. Bispecific Antibodies as a Development Platform for New Concepts and Treatment Strategies. Int J Mol Sci 2017; 18: 48; doi:10.3390/ijms18010048.*
23. *Al Deghaither D, Smaglo BG, Weiner LM. Beyond Peptides and mAbs - Current Status and Future Perspectives for Biotherapeutics with Novel Constructs. J Clin Pharmacol. 2015; 55: S4–S20.*
24. *Stadler CR, Bähr-Mahmud H, Celik L et al. Elimination of large tumors in mice by mRNA-encoded bispecific antibodies. Nat Med 2017; 23: 815-817.*
25. *Uredba ES 1394/2007 Evropskega parlamenta in sveta z dne 13. novembra 2007 o zdravilih za napredno zdravljenje ter o spremembi Direktive 2001/83/ES in Uredbe (ES) št. 726/2004; Člen 2. https://ec.europa.eu/health//sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2007_1394/reg_2007_1394_sl.pdf. Dostop: 20-09-2017.*

NAVADE PRI UPORABI ZDRAVIL TER PREHRANSKIH DOPOLNIL ZA KREPITEV ODPORNOSTI MED ODRASLO SLOVENSKO POPULACIJO

WAYS IN THE USE OF MEDICINES AND DIETARY SUPPLEMENTS TO ENHANCE RESISTANCE AMONG ADULT SLOVENIAN POPULATIONS

AVTOR / AUTHOR:
Ana Banović, mag. farm., spec.[1]
mag. Nina Pisk, mag. farm., spec.[2]
Nika Lisjak Rijavec, mag. farm.[1]
Helena Pavšar, mag. farm., spec.[3]

[1] *Goriška lekarna Nova Gorica, Rejčeva 2, 5000 Nova Gorica*
[2] *Gorenjske lekarne, Gosposvetska ulica 12, 4000 Kranj*
[3] *Mariborske lekarne, Minařikova ulica 6, 2000 Maribor*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: banovic.ana@goriskalekarna.si

POVZETEK

Namen raziskave je bil ugotoviti navade glede uporabe zdravil ter prehranskih dopolnil za krepitev imunskega sistema med odraslo slovensko populacijo. V raziskavo je bilo vključenih 475 oseb, med njimi je bilo 73,9 % žensk in 25,1 % moških. V 39,2 % so anketiranci izbrali prehranska dopolnila z vitamini, minerali in aminokislinami, v 17,9 % zdravila/prehranska dopolnila z ameriškim slamnikom ter 17,5 % prehranska dopolnila z betaglukani. 57,3 % sodelujočih se je odločilo za uporabo izdelkov za krepitev odpornosti ob že prisotnem prehladu/bolezni. Največji delež anketiranih (36,2 %) jemlje zdravilo/prehransko dopolnilo za krepitev odpornosti 5–7 dni, nekoliko manj (30,3 %) pa daljše obdobje preventivno. Na izbiro izdelkov za krepitev odpornosti so najbolj vplivali nasvet farmacevta ali farmacevtskega tehnika (47,8 %) in osebne izkušnje v preteklosti (40,8 %). Pri osebah, ki se zdravijo zaradi avtoimunskih boleznih (6,7 %), opažamo visoke odstotke izbranih zdravil/prehranskih dopolnil z ameriškim slamnikom (40,4 %) ali betaglukani (41 %). Med anketiranimi se 10,7 % zdravi zaradi alergije, astme ali atopijskega dermatitisa. Rezultati raziskave kažejo, da se tudi te osebe odločajo za zdravila, ki vsebujejo ameriški slamnik (13,7 %).

KLJUČNE BESEDE:
imunski sistem; krepitev odpornosti; ameriški slamnik; betaglukani; avtoimunske bolezni; alergija; astma; atopijski dermatitis; biološka zdravila;

ABSTRACT

The purpose of this study was to determine usage patterns of over-the-counter medicines/dietary supplements used to strengthen the immune system among the adult Slovenian population (aged 18 years and over). The study involved 475 participants, of whom 73.9% were female and 25.1% were male. 39.2% of respondents chose dietary supplements with vitamins, minerals and amino acids, 17.9% chose medicines/dietary supplements with Echinacea, whereas 17.5% chose dietary supplements with beta–glucans. 57.3% of participants decided to take products for strengthening the immune system in the presence of cold/disease. The vast majority (36.2%) takes medicines/dietary supplements for strengthening the immune system 5–

7 days, while slightly fewer people (30.3%) use them preventively for a longer period. The purchase of products for strengthening the immune system was most influenced by the advice of a pharmacist or a pharmaceutical technician (47.8%) and by the personal experience in the past (40.8%). A high percentage of chosen medicines/dietary supplements with Echinacea (40.4%) or beta–glucans (41.0%) was noted in patients with concomitant autoimmune disease (6.5%). 10.7% of respondents is treated for allergy, asthma or atopic dermatitis. The results of the study show that these patients also decided to choose medicine with Echinacea (13.7%).

KEY WORDS:
immune system; strengthening of immune resistance; Echinacea; beta-glucans; autoimmune disease; allergy; asthma; atopic dermatitis; biological medicines;

1 UVOD

Imunski sistem je naš glavni obrambni mehanizem, ki opravlja ključno zaščito pred škodljivimi vplivi iz okolja. Njegovo pomembno vlogo opazimo šele, ko smo izpostavljeni različnim patogenom. Kompleksno organiziran sistem organov, tkiv in celic prepozna telesu tuje molekule, jih napade, uniči in odstrani. Ta proces imenujemo imunski odziv (1).

V določenih primerih se imunski sistem ne odziva pravilno in telesu lastne celice prepoznava kot tuje. Posledica tega je pojav številnih avtoimunskih bolezni, med katere sodijo luskavica, revmatoidni artritis, multipla skleroza, miastenija gravis, Chronova bolezen, ulcerozni kolitis in nekatera vnetja ščitnice. V razvitih državah se vse pogosteje srečujemo tudi s primeri prekomernega imunskega odziva na sicer neškodljive snovi v okolju, alergene, ki sprožijo preobčutljivostno vnetje (atopični dermatitis, alergije, astma) (1, 2).

Na delovanje imunskega sistema lahko najbolj vplivamo s svojim življenjskim slogom (prehrana, telesna aktivnost, spanje), pomagamo pa si lahko tudi z izdelki za krepitev imunskega sistema. V lekarnah lahko izbiramo med zdravili brez recepta in prehranskimi dopolnili. Zdravila imajo zaradi dokazane učinkovitosti, varnosti in kakovosti prednost pri izbiri, vendar je nabor le-teh majhen.

V Sloveniji so registrirana le zdravila, ki vsebujejo standardizirane izvlečke ameriškega slamnika. Učinek škrlatnega ameriškega slamnika na krepitev imunskega sistema je znanstveno podprt za kratkotrajno preprečevanje in zdravljenje prehlada. Tradicionalna uporaba vključuje zdravljenje majhnih površinskih ran, vnetij kože in sluznic, bakterijskih in virusnih okužb dihalnega in urogenitalnega sistema ter trebušnih bolečin. Zaradi imunostimulativnega delovanja je uporaba kontraindicirana ob prisotnosti napredovalne sistemske bolezni (tuberkuloza, sarkoidoza), avtoimunske bolezni, v stanjih imunske pomanjkljivosti (okužbe s HIV, AIDS), imunosupresije (onkološka citostatična terapija, presaditev organov) in bolezni belih krvnih celic (agranulocitoza, levkemija). Pri občutljivih posameznikih obstaja možnost pojava alergijskih reakcij, pri bolnikih z atopijskim dermatitisom pa anafilaktičnega šoka, zato uporaba ni priporočljiva brez posveta z zdravnikom (3, 4, 5, 6).

Med pripravki za krepitev odpornosti prevladujejo prehranska dopolnila. Mednje sodijo vitamini, minerali in aminokisline ter izdelki rastlinskega izvora (ameriški slamnik, beta-glukani, ginseng, grahovec, rožni koren) in probiotiki.

V zadnjih letih smo priča velikemu razmahu na področju raziskav in uporabe zdravilnih gob. Dokazano imunomodulatorno delovanje pripisujejo zdravilnim učinkom lektinov, terpenoidov in β-D-glukanov. Poleg imunomodulatornega delovanja, zaradi katerega je odsvetovana uporaba pri boleznih imunskega sistema, izkazujejo protivnetne, protibakterijske, protivirusne in protitumorne učinke, pa tudi mnogo drugih terapevtskih lastnosti, saj delujejo kot adaptogeni in antioksidanti, znižujejo krvni tlak, glukozo in holesterol v krvi. Za krepitev imunskega sistema se lahko preventivno uporabljajo daljši čas (7, 8).

Aktivacija in uravnavanje imunskega odziva sta odvisna od pestrosti mikrobiote, ki se začne razvijati že ob rojstvu. Probiotične bakterije z izločanjem različnih metabolitov neposredno uničujejo patogene, vzdržujejo normalno črevesno floro in spodbujajo delovanje imunskega sistema. Imunomodulatorno delovanje probiotikov dokazano prispeva k uravnavanju imunskega odziva in lajšanju simptomov pri nekaterih avtoimunskih boleznih (vnetne črevesne bolezni, revmatoidni artritis), alergijah in dermatitisih ter preprečevanju respiratornih okužb (9, 10, 11).

Izmed vitaminov se vse bolj izpostavlja imunomodulatorna vloga vitamina D_3, ki je pomemben pri zagotavljanju ravnovesja imunskega sistema. Njegovo pomanjkanje sovpada tudi s pojavnostjo nekaterih avtoimunskih bolezni (multipla skleroza, revmatoidni artritis, sladkorna bolezen, kronične vnetne črevesne bolezni) in alergij (12, 13).

V Sloveniji naraščata tako poraba kot dostopnost prehranskih dopolnil za krepitev imunske odpornosti, zato je potrebno zagotoviti ustrezno svetovanje in kakovostne izdelke. Pri tem je pomembno poznati tudi navade prebivalcev, kar je bilo tudi izhodišče naše raziskave.

2 NAMEN

Namen raziskave je bil pridobiti informacije o navadah pri krepitvi imunskega sistema med slovensko odraslo populacijo, prepoznati nepravilno uporabo zdravil/prehranskih dopolnil za krepitev imunskega sistema ter predlagati ukrepe, s katerimi bi lahko še izboljšali svetovanje v slovenskih javnih lekarnah.

3 MATERIALI IN METODE

3.1 RAZVOJ ANKETNEGA VPRAŠALNIKA

Anketni vprašalnik smo za namen raziskave razvili sami. Za magistra farmacije oziroma farmacevtskega tehnika smo pripravili tudi navodila za izvedbo ankete.

Anketni vprašalnik je vključeval naslednja vprašanja:

1. *Navedite ime zdravila/prehranskega dopolnila za krepitev odpornosti, ki ste ga kupili v lekarni v zadnjem letu.*
2. *S kakšnim namenom ste kupili zdravilo/prehransko dopolnilo za krepitev odpornosti?* Anketiranec je lahko izbral med razlogoma preventivna krepitev imunskega sistema in krepitev imunskega sistema ob že prisotnem prehladu/bolezni ali sam navedel druge razloge.
3. *Kdo vam je svetoval/priporočil nakup zdravila/prehranskega dopolnila za krepitev odpornosti?*
   Anketiranec je lahko izbral le en razlog: nasvet prijatelja in znanca, obvestila v medijih, nasvet farmacevta ali farmacevtskega tehnika, nasvet zdravnika ali sam navedel druge razloge.
4. *Kaj je najbolj vplivalo na izbiro zdravila/prehranskega dopolnila za krepitev odpornosti?*
   Anketiranec je lahko izbral le en razlog: osebne izkušnje v preteklosti, nasvet farmacevta ali farmacevtskega tehnika, cena, izdelek sem izbral naključno ali sam navedel druge razloge.
5. *Ocenite, koliko dolgo v povprečju redno jemljete zdravilo/prehransko dopolnilo za krepitev odpornosti?* Anketiranec je lahko izbral med različnimi obdobji: 5-7 dni, 10-14 dni, zdravilo/prehransko dopolnilo jemljem daljše obdobje preventivno ali sam navedel drugo obdobje.
6. *Ocenite, kolikokrat ste v zadnjem letu uporabili zdravilo/prehransko dopolnilo za krepitev odpornosti?*
   Anketiranec je lahko izbral le en razlog: 1- krat, 2- do 3-krat, zdravilo/prehransko dopolnilo jemljem daljše obdobje preventivno ali pod drugo navedel drugačno jemanje, ki ga nismo posebej zapisali.
7. *Navedite imena zdravil, ki jih jemljete redno.*
   Anketiranec je navedel imena zdravil, ki mu jih je zdravnik predpisal na recept in jih jemlje redno. Pri tem je lahko prosil farmacevta v lekarni za pomoč.
8. Anketiranec je moral navesti, *ali se zdravi za katero od kroničnih bolezni:* revmatoidni artritis ali luskavica, multipla skleroza, Chronova bolezen ali ulcerozni kolitis, druge avtoimunske bolezni, astma, alergija ali atopijski dermatitis oziroma se zdravi zaradi presaditve organa.
9. *Kaj je po vašem mnenju vzrok za vašo zmanjšano imunsko odpornost?*
   Anketiranec je lahko izbral le en razlog: pomanjkanje spanja, pomanjkanje redne telesne aktivnosti, nezdrava prehrana, stres oziroma je izbral odgovor, da ne ve ali navedel druge razloge.

V zadnjem delu vprašalnika je bilo treba vnesti demografske podatke: spol, starost (možnosti: 18–30 let, 31–40 let, 41–50 let, 51–65 let, nad 65 let, ne želim odgovoriti).

3.2 TESTIRANJE RAZUMLJIVOSTI VPRAŠALNIKA IN NAVODIL

Razumljivost vprašalnika in navodil za izvedbo raziskave smo s pomočjo lekarniških farmacevtov predhodno testirali na manjšem številu anketirancev. Kolegi so izpostavili enostavnost in razumljivost zastavljenih vprašanj. Na podlagi povratnih informacij smo bolj jasno določili vhodni kriterij za vključitev v raziskavo in sicer, da je anketirani v zadnjem letu kupil v lekarni zdravilo/prehransko dopolnilo za krepitev odpornosti, kot tudi pogostost jemanja v zadnjem letu.

3.3 IZVEDBA RAZISKAVE

K sodelovanju smo povabili vse slovenske lekarne. Ker razlike med regijami niso bile predmet raziskave, deleži vključitve po slovenskih regijah niso bili v naprej določeni. Želeli smo pridobiti vsaj 350 do 400 izpolnjenih anket, zato smo pri povabilu lekarnam k sodelovanju v raziskavi predlagali, da se v posamezni lekarni izvede anketa na desetih bolnikih.

Raziskavo smo izvajali v času od 3. do 21. aprila 2017. Magistri farmacije in farmacevtski tehniki so k sodelovanju v raziskavi povabili osebe, starejše od 18 let, ki so se v zadnjem letu odločile za nakup in uporabile zdravilo/prehransko dopolnilo za krepitev imunskega sistema (vsa zeliščna zdravila ali prehranska dopolnila za krepitev odpornosti - ameriški slamnik, betaglukani, vitamini in minerali, homeopatska zdravila). Anketiranje je bilo anonimno, anketiranci so anketo izpolnjevali sami.

Izpolnjene ankete smo zbrali na sedežu Slovenskega farmacevtskega društva. Prejeli smo jih iz sedmih javnih zavodov (Lekarna Ljubljana, Mariborske lekarne, Gorenjske lekarne, Celjske lekarne, Goriška lekarna Nova Gorica, Lekarna Velenje, Lekarna Slovenska Bistrica) in iz dveh koncesionarskih lekarn (Lekarna Komenda in Lekarna na Dobrovi). Glede na vključitev lekarn iz različnih regij lahko zaključimo, da smo kljub temu dosegli ustrezno razpršenost znotraj Slovenije.

3.4 METODE ANALIZE PODATKOV

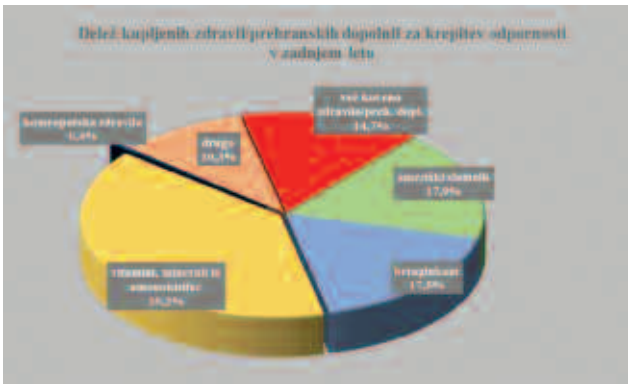
Na pridobljenih podatkih smo izvedli opisno statistiko s pomočjo programa SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Vpliv spremenljivk: spol, starost, redno jemanje zdravil na recept, spremljajoče kronične bolezni smo ugotavljali z $\chi 2$ testom. Povezanost nominalnih spremenljivk smo preverjali s kontingenčnimi koeficienti. Pri analizi smo upoštevali za stopnjo tveganja $\alpha=0,05$.

4 REZULTATI

V raziskavo smo vključili 475 oseb, med njimi je bilo 73,9 % žensk in 25,1 % moških. Največji delež anketiranih je pripadal starostnima skupinama 31–40 let (25,5 %) in 51–65 let (23,4 %), starostnima skupinama 18–30 let in 41–50 let pa 20,8 % oz. 19,8 %. Med anketiranimi je bilo 9,7 % starejših od 65 let. Pet oseb ni želelo navesti spola in štiri starosti.

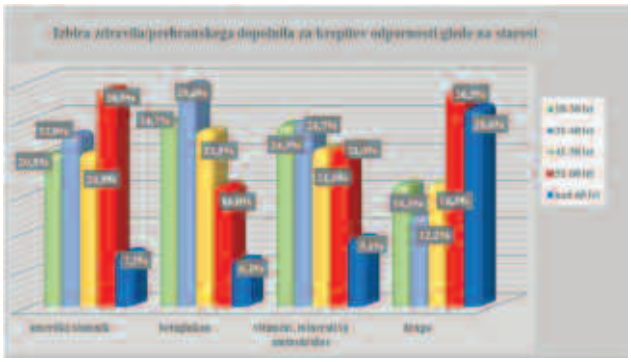
Pri analizi rezultatov raziskave smo glede na najpogostejše odgovore anketirancev oblikovali šest skupin zdravil/prehranskih dopolnil za krepitev odpornosti, in sicer: ameriški slamnik, betaglukani, kombinacija vitaminov, mineralov in aminokislin, homeopatska zdravila, drugi izdelki, ki so jih navajali anketiranci, ter skupina, v primeru nakupa več izdelkov hkrati. Skozi teh šest skupin smo primerjali navade in uporabo zdravil/prehranskih dopolnil za krepitev odpornosti med slovensko odraslo populacijo.

Na sliki 1 je prikazan delež izdelkov iz opredeljenih skupin zdravil/prehranskih dopolnil za krepitev odpornosti, ki so anketiranci v zadnjem letu nakupili v lekarni, na sliki 2 pa izbira teh izdelkov glede na starost.



Slika 1: Delež zdravil/prehranskih dopolnil, ki so jih anketiranci poročali pri vprašanju: Navedite ime zdravila/prehranskega dopolnila, ki ste ga kupili v lekarni v zadnjem letu

Figure 1: The percentage of a medicine/dietary supplement which are reported by respodents on the question: Specify the name of the medicine / dietary supplement you purchased at the pharmacy in the last year

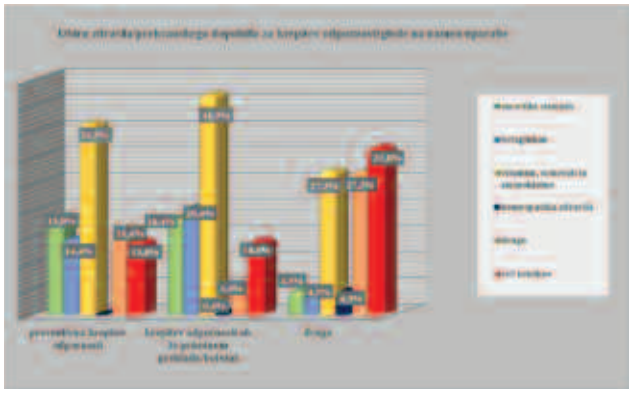


Slika 2: Izbira zdravila/prehranskega dopolnila za krepitev odpornosti glede na starost

Figure 2: Age–dependent choice of a medicine/dietary supplement for strengthening immune resistance

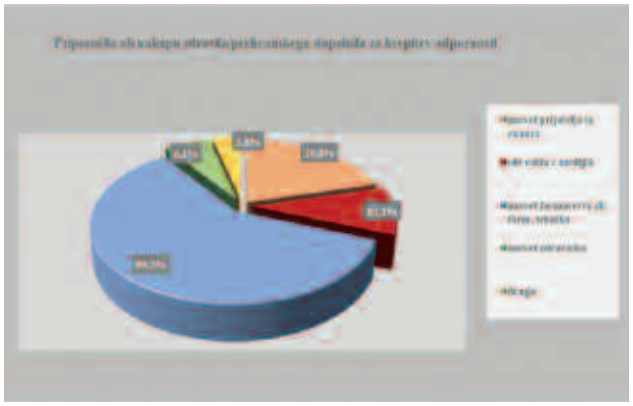
Namen nakupa zdravila/prehranskega dopolnila za krepitev odpornosti je bil v večjem deležu (57,3 %) povezan s krepitvijo imunskega sistema ob že prisotnem prehladu kot pa preventivni krepitvi imunskega sistema (38,1 %). 4,6 % anketiranih je izbralo odgovor drugo, vendar več kot polovica teh (63 %) ni navedlo druge razloge.

Različno izbiro zdravila/prehranskega dopolnila za krepitev odpornosti glede na namen uporabe prikazuje slika 3.



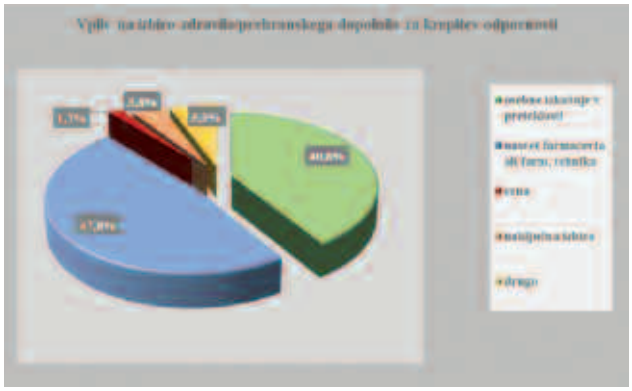
Slika 3: Izbira zdravila/prehranskega dopolnila za krepitev odpornisti glede na namen uporabe
Figure 3: The choice of a medicine/dietary supplement for strengthening immune resistance according to the purpose of use

Na sliki 4 je prikazano, kdo je obiskovalcem lekarne priporočil nakup zdravila/prehranskega dopolnila za krepitev imunskega sistema. Anketirani, ki so kot odgovor izbrali drugo, so v večini primerov navedli, da so se odločili sami, na podlagi lastne izkušnje v preteklosti oz. po lastni presoji.



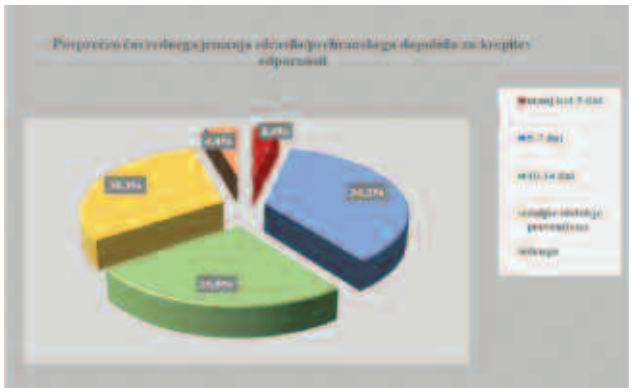
Slika 4: Priporočila ob nakupu zdravila/prehranskega dopolnila za krepitev odpornosti
Figure 4: Recommendations for buying a medicine/dietary supplement for strengthening immune resistance

Kot je prikazano na sliki 5, je na izbiro zdravila/prehranskega dopolnila za krepitev odpornosti najbolj vplival nasvet farmacevta ali farmacevtskega tehnika oziroma osebne izkušnje v preteklosti. Med 5,9 % anketiranimi, ki so izbrali odgovor drugo, jih je kar devet (32,1 %) navedlo, da je na njihovo izbiro najbolj vplival nasvet prijatelja, pri štirih (14,3 %) pa so na izbiro najbolj vplivale reklame v različnih medijih.



Slika 5: Vpliv na izbiro zdravila/prehranskega dopolnila za krepitev odpornosti
Figure 5: Influence on the purchase of a medicine/dietary supplement for strengthening immune resistance

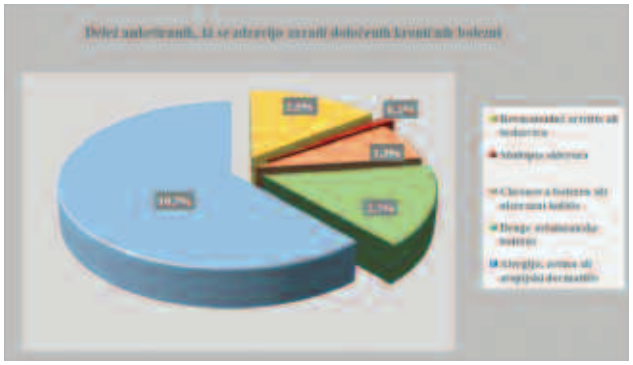
Povprečen čas rednega jemanja zdravila/prehranskega dopolnila za krepitev odpornosti je prikazan na sliki 6.



Slika 6: Povprečen čas rednega jemanja zdravila/prehranskega dopolnila za krepitev odpornosti
Figure 6: The average period of taking regularly a medicine/dietary supplement for strengthening immune resistance

Na vprašanje, kolikokrat so v zadnjem letu uporabili zdravilo/prehransko dopolnilo za krepitev odpornosti je 47,4 % anketiranih odgovorilo dvakrat do trikrat, 28,2 % pa le enkrat v zadnjem letu. 20,8 % anketiranih je zdravilo/prehransko dopolnilo za krepitev odpornosti jemalo daljše obdobje preventivno. 3,6 % anketiranih, ki so izbrali odgovor drugo, so najpogosteje navedli jemanje več kot trikrat.
V raziskavi smo spremljali uporabo zdravil/prehranskih dopolnil za krepitev imunske odpornosti ob sočasnem jemanju določenih zdravil (metilprednizolon, metotreksat, ciklosporin, biološka zdravila), kot tudi sočasnih bolezni. Med an-

ketiranimi je ena oseba redno jemala metilprednizolon, druga pa metoreksat.
17,5 % anketiranih se zdravi zaradi določenih avtoimunskih bolezni, ima alergijo, astmo ali atopijski dermatitis , kar prikazuje tudi slika 7. Med anketiranci ni bilo oseb s presajenimi organi.



Slika 7: Delež anketiranih, ki se zdravijo zaradi določenih kroničnih bolezni
Figure 7: The percentage of participants treating for a specific chronic disease

Preglednica 1 prikazuje deleže izbranih zdravil/prehranskih dopolnil za krepitev odpornosti glede na prisotno bolezen. Na sliki 8 so prikazani dejavniki, ki so po mnenju anketiranih vzrok za zmanjšano imunsko odpornost. 12% anketiranih je kljub navodilu o izbiri enega, najpomembnejšega dejavnika, izbralo več sočasnih dejavnikov (pomanjkanje spanja in redne telesne aktivnosti, nezdrava prehrana ter stres), kar smo zaradi relativno visokega odstotka upoštevali kasneje tudi pri nadaljnjih analizah.

Slika 8: Dejavniki, ki so po mnenju anketiranih vzrok za zmanjšano imunsko odpornost
Figure 8: The reasons for reduced immune resistance listed by the respondents

5 RAZPRAVA

Pri prvem vprašanju smo anketirance spraševali po imenu zdravila/prehranskega dopolnila za krepitev imunskega sistema, ki so ga kupili v lekarni v zadnjem letu. Čeprav so

Preglednica 1: Pregled izbire zdravila /prehranskega dopolnila za krepitev odpornosti glede na določeno kronično bolezen imunskega sistema
Table 1: The review of chosen medicine/dietary supplement for strengthening immune resistance according to the specific chronic disease of the immune system

	Zdravilo/prehransko dopolnilo za krepitev odpornosti				
Bolezen	**ameriški slamnik**	**betaglukan**	**vitamini, minerali in aminoksiline**	**drugo**	**več izdelkov**
revmatoidni artritis ali luskavica	8,3%	33,3%	33,3%	16,7%	8,3%
multipla skleroza	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%
Chronova bolezen ali ulcerozni kolitis	16,7%	0,0%	33,3%	0,0%	50,0%
druge avtoimunske bolezni	15,4%	7,7%	38,5%	15,4%	23,1%
alergija, astma ali atopijski dermatitis	13,7%	13,7%	43,1%	7,8%	21,6%

anketiranci v zadnjem letu lahko kupili več izdelkov, menimo, da so izpostavili tistega, ki ga najpogosteje uporabljajo, ga najbolj poznajo ali so ga zadnjega kupili. Najpogosteje so navedli prehranska dopolnila z vitamini, minerali in aminokislinami (39,2 %), sledijo v skoraj enakem deležu zdravila/prehranskega dopolnila z ameriškim slamnikom (17,9 %) in prehranska dopolnila z betaglukani (17,5 %). Manj se jih odloči za uporabo več različnih izdelkov (v zadnjem letu 14,7 % anketiranih), slabo poznana pa je možnost uporabe homeopatskih zdravil (slika 1).

Na osnovi rezultatov lahko zaključimo, da se odrasli slovenski prebivalci za nakup zdravila/prehranskega dopolnila za krepitev odpornosti v večjem deležu odločajo ob že prisotnem prehladu/bolezni (57,3 %), nekoliko manj pa v primeru preventivne uporabe za krepitev imunskega sistema (38,1 %). Ugotovili smo, da namen uporabe značilno vpliva na izbor izdelka ($p<0,001$). Ob že prisotnem prehladu največ anketirancev (41,9 %) za krepitev imunskega sistema izbere izdelke iz skupine vitamini, minerali in aminokisline, nadalje si v podobnem deležu sledijo izdelki z betaglukani (20,6 %) in izdelki z ameriškim slamnikom (18,4 %) (slika 3). V preventivne namene prav tako najpogosteje uporabijo izdelke z vitamini, minerali in aminokislinami, vendar v manjšem deležu kot pri že prisotnem prehladu oz. bolezni (36,5 % vs. 41,9%). Za izdelke z ameriškim slamnikom se pogosteje odločajo v primeru prisotnega prehlada/bolezni kot v preventivne namene (58,8% vs. 40,0 %). V primeru preventive se pogosteje (16,6 %) odločajo za ostale izdelke kot v primeru krepitve imunskega sistema ob že prisotnem prehladu/bolezni (4,8 %) (slika 3).

Na izbiro izdelka značilno vpliva tudi starost ($p=0,006$). V vseh starostnih obdobjih se najpogosteje odločijo za vitamine, minerale in aminokisline (slika 2). Starejši od 50 let manj pogosto uporabijo betaglukane. Ameriški slamnik pogosteje uporabijo osebe, stare od 51 do 65 let, najmanj pogosto pa v starosti nad 65 let. Za več kot eno zdravilo se pogosteje odločajo v starostnem obdobju od 31 do 40 let ter od 51 do 65 let, izrazito najmanj pa pri starosti nad 65 let.

Mnogi multivitaminski izdelki vsebujejo tudi vitamin D. Čeprav se pri starosti nad 65 let z namenom krepitve imunske odpornosti obiskovalci lekarn manj pogosto odločajo za uporabo teh izdelkov, bi bilo smiselno ugotoviti, ali lahko s tem tvegamo vnos prevelike količine holekalciferola v organizem, še zlasti pri starejših osebah, ki se zdravijo z vitaminom D, zaradi osteoporoze ali imajo okvaro ledvic, saj s tem povečamo možnost pojava hiperkalciemije (14).

Zaupanje pacientov v lekarniške delavce, kot je bilo ugotovljeno pri raziskavi javnega mnenja prebivalcev Slovenije o izdelkih za samozdravljenje ter načinu informiranja glede njihove uporabe, potrjuje tudi naša raziskava (15). Anketiranci so najpogosteje kupili izdelek za krepitev imunske odpornosti po priporočilu farmacevta oz. farmacevtskega tehnika (59,2 %), po priporočilu znancev in prijateljev (20,8 %), ter presenetljivo v manjši meri upoštevaje obvestila v medijih (10,1 %) (slika 4).

Pri nakupu izdelkov cena ni imela bistvenega vpliva pri izbiri. Zelo redko je bil izbran naključen izdelek. Na izbiro zdravila/prehranskega dopolnila za krepitev odpornosti sta najbolj vplivala nasvet farmacevta ali farmacevtskega tehnika (47,8 %) in osebne izkušnje v preteklosti (40,8 %) (slika 5). Največji delež anketiranih (36,2 %) redno jemlje zdravilo/prehransko dopolnilo za krepitev odpornosti 5–7 dni, nekoliko manj (30,3 %) pa daljše obdobje preventivno, zelo malo (3,6%) pa manj kot 5 dni (slika 6). Smernice za samozdravljenje zmanjšane odpornosti organizma priporočajo, da se mora bolnik posvetovati z zdravnikom, če se med zdravljenjem prehlada znaki bolezni poslabšajo ali ne izboljšajo v 10 do 14 dneh ali če se med zdravljenjem pojavi visoka telesna temperatura (16). Tako navajajo tudi proizvajalci zdravil z ameriškim slamnikom (3, 17).

Najpogosteje izdelek za krepitev imunske odpornosti odrasli slovenski prebivalci vzamejo dva do trikrat letno (47,40 %). V zadnjem letu so se anketiranci največkrat odločili za ponovno uporabo izdelkov z vitamini, minerali in aminokislinami. Ameriški slamnik in betaglukane pogosteje uporabijo enkrat ali dva do trikrat letno, kot pa za daljše obdobje.

Pri svetovanju izdelkov za krepitev imunske odpornosti je potrebno upoštevati priporočila, da so izdelki z ameriškim slamnikom in betaglukani zaradi neželenega medsebojnega delovanja kontraindicirani pri terapiji z biološkimi zdravili, zdravili za zaviranje imunske odzivnosti (kot npr. ciklosporin, azatioprin, metotreksat) ter kortikosteroidi (metilprednizolon). V naši raziskavi sta le dva izmed anketiranih med zdravili, ki jih redno jemljeta, navedla zdravilo, ki bi lahko vplivalo na izbiro izdelka za krepitev odpornosti. Ugotavljamo pravilno izbiro glede na sočasno jemanje navedenih zdravil.

Pri izbiri izdelkov za krepitev imunskega sistema moramo biti pozorni, da se izognemo manj primerni uporabi teh izdelkov pri določenih kroničnih obolenjih, avtoimunih boleznih, kot tudi pri alergiji, astmi in atopijskem dermatitisu. Ugotovili smo, da se majhen delež vključenih v raziskavo (6,7 % anketirancev) zdravi zaradi avtoimunskih bolezni (revmatoidni artritis, luskavica, Chronova bolezen, multipla skleroza ali druge avtoimunske bolezni). Vendar pa pri teh osebah opažamo visoke odstotke izbranih zdravil/prehranskih dopolnil z ameriškim slamnikom (40,4 %) ali betaglukani (41 %), čeprav so zaradi imunostimulativnega delovanja kontraindicirani pri teh bolezenskih stanjih (preglednica 1).

Glede na naše ugotovitve bo v prihodnje pri izdaji izdelkov za krepitev imunskega sistema potrebno v lekarnah pogosteje povprašati, ali ima bolnik katero od avtoimunih bolezni oziroma uporablja zdravila za zaviranje imunske odzivnosti. 10,7 % anketirancev se zdravi zaradi alergije, astme ali atopijskega dermatitisa. Rezultati naše raziskave kažejo, da se te osebe odločajo tudi za zdravila, ki vsebujejo ameriški slamnik (13,7 %). Opozorila v navodilih za uporabo navajajo, da so pri teh stanjih kontraindicirana oz. odsvetovana, na kar bomo morali dati večji poudarek pri svetovanju izdelkov z ameriškim slamnikom v lekarni (preglednica 1) (3, 16).

36,5 % anketiranih meni, da je stres glavni vzrok za zmanjšano imunsko odpornost, 12,0 % pa je navajalo več dejavnikov (pomanjkanje spanja in redne telesne aktivnosti, nezdrava prehrana ter stres). Pri svetovanju izdelkov za krepitev imunskega sistema moramo poudariti tudi pomen raznolike in uravnotežene prehrane, aktivnega načina življenja in izogibanja stresu.

6 ZAKLJUČEK

Kljub pozitivnim ugotovitvam v naši raziskavi, je svetovanje o pravilni izbiri izdelkov za krepitev odpornosti ob sočasnem jemanju določenih zdravil (metilprednizolon, metotreksat, ciklosporin, biološka zdravila) zelo pomembno. Ravno tako je potrebno posebno pozornost nameniti osebam, ki se zdravijo zaradi progresivnih sistemskih bolezni, avtoimunskih bolezni, kot tudi osebam na imunosupresivnem zdravljenju ter pri boleznih belih krvnih celic. Opozarjamo tudi na zelo pogosto uporabo zdravil, ki vsebujejo izvlečke ameriškega slamnika, ob prisotnih alergijah, astmi ali atopijskem dermatitisu.

Pri svetovanju izdelkov za krepitev imunskega sistema moramo poudariti tudi pomen raznolike in uravnotežene prehrane, aktivnega načina življenja in izogibanja stresu.

7 ZAHVALA

V imenu Sekcije farmacevtov javnih lekarn se avtorji raziskave najlepše zahvaljujemo vsem sodelujočim v raziskavi.

8 LITERATURA

1. *Chaplin D D. Overview of the immune response. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2010; 125 (2 Suppl 2): S3–23.*
2. *Dave D N, Xiang L, Rehm E K, Marshall D G. Stress and Allergic Diseases. Immunol Allergy Clin North Am., 2011; 31 (1): 55–68.*
3. *Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Immunal tablete. http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/A6770F8B7DD57DCCC12579F700311372/$File/s-0604.pdf . Dostop: junij 2017.*
4. *European Medicines Agency, Comittee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Union herbal monograph on Echinacea purpurea (L.) Moench, herba recens. EMA/HPMC/48704/2014 Corr1.*
5. *Injac R, Kreft S. Imunski sistem. V: Kreft S, Kočevar Glavač N. Sodobna fitoterapija, z dokazi podprta uporaba zdravilnih rastlin. SFD, 2013; 72–123.*
6. *Barnes J, Anderson L A, Gibbons S, Phillipson J D. Echinacea species (Echinacea angustifolia (DC.) Hell., Echinacea pallida (Nutt.) Nutt., Echinacea purpurea (L.) Moench): a review of their chemistry, pharmacology and clinical properties. J Pharm Pharmacol., 2005; 57 (8): 929–954.*
7. *Berlec A, Sabotič J. Zdravilne gobe. V: Kreft S, Kočevar Glavač N. Sodobna fitoterapija, z dokazi podprta uporaba zdravilnih rastlin. SFD, 2013; 630–683.*
8. *Akramiene D, Kondrotas A, Didziapetriene J, Kevelaitis E. Effects of beta-glucans on the immune system. Medicina (Kaunas), 2007; 43 (8): 597–606.*
9. *Alexander K L, Targan S R, Elson C O, III. Microbiota activation and regulation of innate and adaptive immunity. Immunol Rev., 2014; 260 (1): 206–220.*
10. *Vaghef-Mehrabany E, Alipour B, Homayouni-Rad A, Sharif S K, Asghari-Jafarabadi M, Zavvari S. Probiotic supplementation improves inflammatory status in patients with rheumatoid arthritis. Nutrition, 2014; 30 (4): 430–435.*
11. *Lunder M. Reviewing clinical studies of probiotics as dietary supplements. V: Berginc K, Kreft S. Dietary Supplements – Safety, Efficacy and Quality. Woodhead Publishing, 2015; 171–213.*
12. *Adorini L, Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. Nat Clin Pract Rheumatol., 2008; 4 (8): 404–412.*
13. *Hoxha M, Zoto M, Deda L, Vyshka G. Vitamin D and Its Role as a Protective Factor in Allergy. Int Sch Res Notices, 2014; 951946.*
14. *Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Plivit D3 kapljice. Dostop: julij 2017.*
15. *Pisk N, Pal M, Pavšar H. Raziskava javnega mnenja prebivalcev Slovenije o izdelkih za samozdravljenje ter načinu informiranja glede njihove uporabe. Farm vestn, 2011; 62: 184-190.*
16. *Pisk N. et al. Samozdravljenje – priročnik za bolnike. SFD, 2011. 363 - 372*
17. *Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Echinaforce Duo tablete. http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/D095AD8941CFA44AC12579EC001FFBEF/$File/s-0570.pdf. Dostop: junij 2017.*

CELOSTEN PRISTOP ABBVIE

Za AbbVie ni pomembno le kaj delamo, temveč tudi, kako. Zavedamo se, da soočanje z zdravstvenimi izzivi zahteva celovit in hkrati odgovoren pristop.

Zato ne razvijamo le inovativnih zdravil, ampak želimo prispevati k izboljšanju zdravstvene oskrbe bolnikov in krepiti lokalne skupnosti, kjer smo prisotni. Le skupaj lahko izboljšujemo dostopnost zdravljenja in hkrati povečujemo njegovo uspešnost.

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Dolenjska cesta 242c, Ljubljana, Slovenija, www.abbvie.si
SIABV170178(1)b

Datum priprave informacije: september 2017

SALUS, Veletrgovina, d. o. o., Litostrojska cesta 46 A, Ljubljana

Salus **populi** est suprema lex.

Dobro ljudi je najvišji zakon,

je naše poslanstvo in odgovornost. Odgovornost slovenski družbi, sočloveku, njegovemu zdravju in dobremu počutju.

Skrbimo, da so kakovostna in varna zdravila, medicinski pripomočki in drugi farmacevtski izdelki dostopni vsem, ki jih potrebujejo. **S kakovostno, učinkovito in nemoteno oskrbo lekarn, bolnišnic in drugih zdravstvenih in veterinarskih organizacij, ...**

Smo ljudje, ki delujejo v dobro ljudi. Že skoraj pol stoletja.

SALUS

www.salus.si

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila Xarelto

Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek značilnosti zdravila!

Xarelto® 10 mg / 15 mg / 20 mg filmsko obložene tablete

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti.

KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg/15 mg/20 mg rivaroksabana. Pomožne snovi: Jedro tablete: mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, laktoza monohidrat, hipromeloza, natrijev lavrilsulfat, magnezijev stearat. Filmska obloga: makrogol 3350, titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172). **TERAPEVTSKE INDIKACIJE: 10 mg:** – Preprečevanje venske trombembolije (VTE) pri odraslih bolnikih po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena. **15 mg/20 mg:** – Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri odraslih bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo in enim ali več dejavniki tveganja, kot so kongestivno srčno popuščanje, hipertenzija, starost ≥ 75 let, sladkorna bolezen, predhodna možganska kap ali prehodni ishemični napad. – Zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanje ponovne GVT in PE pri odraslih. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** *Preprečevanje venske trombembolije pri odraslih bolnikih po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena:* Priporočeni odmerek je 10 mg rivaroksabana peroralno enkrat na dan. Prvi odmerek naj bi bolnik prejel 6 do 10 ur po kirurškem posegu, če je zagotovljena ustrezna hemostaza. Po velikem kirurškem posegu na kolku se priporoča 5 tedenska zaščita. Po velikem kirurškem posegu na kolenu se priporoča 2 tedenska zaščita. *Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije:* Priporočeni odmerek je 20 mg enkrat na dan, kar je tudi priporočeni največji odmerek. *Zdravljenje GVT in preprečevanje ponovne GVT in PE:* Priporočeni odmerek za začetno zdravljenje akutne GVT ali PE je prve tri tedne 15 mg dvakrat na dan, nato pa 20 mg enkrat na dan kot nadaljevanje zdravljenja in preprečevanje ponovne GVT in PE. *Bolniki z načrtovano kardioverzijo:* Zdravilo Xarelto se lahko uvede ali z zdravljenjem nadaljuje pri bolnikih, pri katerih je potrebna kardioverzija. Pri bolnikih s kardioverzijo, vodeno s transezofagealnim ehokardiogramom (TEE), ki predhodno niso bili zdravljeni z antikoagulanti, je treba zdravljenje z zdravilom Xarelto začeti najmanj 4 ure pred kardioverzijo za zagotovitev ustrezne antikoagulacije. Pri vseh bolnikih je treba pred kardioverzijo pridobiti potrditev, da je bolnik jemal zdravilo Xarelto tako, kot je predpisano. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov; klinično pomembna aktivna krvavitev; poškodbe ali stanja z visokim tveganjem za velike krvavitve; sočasno zdravljenje s katerimkoli drugim antikoagulacijskim zdravilom npr. nefrakcioniranim heparinom, nizkomolekularnimi heparini (enoksaparinom, dalteparinom in drugimi), derivati heparina (fondaparinuksom in drugimi), peroralnimi antikoagulanti (varfarinom, apiksabanom, dabigatranom in drugimi) razen v primerih zamenjave zdravljenja z ali na rivaroksaban ali kadar se nefrakcionirani heparini uporabljajo v odmerkih, ki so potrebni za vzdrževanje prehodnosti centralnega venskega ali arterijskega katetra; bolezen jeter, ter hkrati motnje koagulacije in klinično pomembno tveganje za krvavitve, vključno z jetrno cirozo razreda Child – Pugh B in C; nosečnost in dojenje. **POSEBNA OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Ves čas zdravljenja se priporoča klinično spremljanje v skladu s smernicami vodenja antikoagulacijskega zdravljenja. Zdravljenje z zdravilom Xarelto je treba prenehati, če se pojavijo hude krvavitve. S starostjo se tveganje za krvavitve lahko poveča. *Uporaba zdravila Xarelto se ne priporoča:* pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 15 ml/min); pri bolnikih, ki sočasno jemljejo tudi močne zaviralce CYP3A4 in P-gp, t.j. azolne antimikotike za sistemsko zdravljenje ali zaviralce proteaz HIV, pri bolnikih, kjer je tveganje za krvavitve povečano, se je treba izogibati sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4, razen če se bolnika skrbno spremlja glede znakov in simptomov tromboze. *Zaradi malo podatkov se uporaba zdravila Xarelto ne priporoča:* pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let; pri bolnikih, sočasno zdravljenih z dronedaronom; Samo za 15mg/20mg: pri bolnikih z umetnimi srčnimi zaklopkami ali pri bolnikih s pljučno embolijo, ki so hemodinamsko nestabilni ali so morda na trombolizi ali pljučni embolektomiji. *Previdna uporaba zdravila Xarelto:* Pri stanjih bolnikov, kjer obstaja povečano tveganje za krvavitve. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 15 – 29 ml/min) ali pri bolnikih z okvaro ledvic, ki sočasno uporabljajo druga zdravila, ki povečajo plazemsko koncentracijo rivaroksabana; pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki vplivajo na hemostazo; pri nevraksialni anesteziji ali spinalni/epiduralni punkciji. Samo za 15 mg/20 mg: za bolnike z zmerno ali hudo okvaro ledvic veljajo posebna priporočila za odmerjanje. Ta priporočila veljajo tudi za bolnike z GVT in PE, pri katerih je ocenjeno tveganje za krvavitve večje od tveganja za ponovno GVT in PE. Pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za pojav razjed v prebavilih, je treba razmisliti tudi o ustreznem profilaktičnem zdravljenju. V vsakdanji praksi med zdravljenjem z rivaroksabanom ni potrebno spremljanje kazalcev koagulacije. Če je klinično indicirano, se lahko vrednosti rivaroksabana izmeri s kalibriranim kvantitativnim merjenjem aktivnosti anti-Xa. Zdravilo Xarelto vsebuje laktozo. **NEŽELENI UČINKI:** *Pogosti:* anemija, omotica, glavobol, krvavitev v očesu, hipotenzija, hematom, epistaksa, hemoptiza, krvavitev iz dlesni, krvavitve v prebavilih, bolečine v prebavilih in trebuhu, dispepsija, navzea, zaprtje, driska, bruhanje, srbenje, osip, ekhimoza, krvavitve v koži in podkožju, bolečine v udih, krvavitve v urogenitalnem traktu (menoragijo so opazili zelo pogosto pri ženskah <55 let pri zdravljenju GVT, PE ali preprečevanju ponovne GVT ali PE), okvara ledvic, zvišana telesna temperatura, periferni edem, splošna oslabelost in pomanjkanje energije, povečane vrednosti transaminaz, krvavitev po posegu, kontuzija, sekrecija iz rane. *Občasni:* trombocitemija, alergijska reakcija, alergijski dermatitis, cerebralna in intrakranialna krvavitev, sinkopa, tahikardija, suha usta, moteno delovanje jeter, urtikarija, hemartroza, slabo počutje, povečane vrednosti: bilirubina, alkalne fosfataze v krvi, LDH, lipaze, amilaze, GGT. *Redki:* zlatenica, krvavitve v mišicah, lokaliziran edem, povečane vrednosti konjugiranega bilirubina, vaskularna pseudoanevrizma. *Neznana pogostnost:* utesnitveni sindrom ali akutna odpoved ledvic po krvavitvi; *Opazovanja v obdobju trženja:* angioedem in alergijski edem, holestaza, hepatitis (vključno s hepatocelularno poškodbo), trombocitopenija. **Način izdajanja zdravila:** Izdaja zdravila je le na recept. **Imetnik dovoljenja za promet:** Bayer Pharma AG, D-13342 Berlin, Germany **Za nadaljnje informacije o zdravilu Xarelto, se lahko obrnete na:** Bayer d.o.o., Bravničarjeva 13, 1000 Ljubljana **Verzija:** EU/5 (06/2015)

Reference: 1. Xarelto Povzetek glavnih značilnosti zdravila, dec 2015. **2.** IMS podatki januar 2017.

Samo za strokovno javnost.

L.SI.MKT.08.2017.1867